

Université de Genève
Département de médecine
Division d'immunologie et d'allergologie

Faculté de médecine
Professeur A.-F. MULLER
Docteur J.-P. GIRARD, C.C.

ETUDE DE FACTEURS IMMUNOSUPPRESSEURS
DANS LES GROSSESSES NORMALES ET PATHOLOGIQUES
ET DANS LES TRAITEMENTS ANTICONCEPTIONNELS

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Béatrice Andrée MASSET-PFULG

de

GENEVE

Thèse No 3622

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0018

Université de Genève
Département de médecine
Division d'immunologie et d'allergologie

Faculté de médecine
Professeur A.-F. MULLER
Docteur J.-P. GIRARD, C.C.

**ETUDE DE FACTEURS IMMUNOSUPPRESSEURS
DANS LES GROSSESSES NORMALES ET PATHOLOGIQUES
ET DANS LES TRAITEMENTS ANTICONCEPTIONNELS**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Béatrice Andrée MASSET-PFULG

de

GENEVE

Thèse No 3622

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex F. Muller et du docteur J.P. Girard, c.c., autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 septembre 1977

Le vice-doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3622



Ce travail a été effectué au Département de médecine de l'Université de Genève. Que le professeur A.-F. Muller soit remercié pour son enseignement.

Le sujet nous a été proposé par le docteur J.-P. Girard, chargé de cours, et responsable de l'Unité d'allergologie et nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour son aide et ses conseils.

Le professeur W. Geisendorf, le professeur H. de Watteville et le professeur F. Béguin ont mis à notre disposition les cas et les dossiers. Nous les remercions de l'intérêt qu'ils ont ainsi manifesté pour nos recherches.

Nous exprimons toute notre reconnaissance au professeur A. Cruchaud et au docteur C. Bouvier pour leur bienveillance et leurs conseils compétents.

Nous remercions le docteur J.-P. Despont et le docteur M. Jeannet pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Nos sincères remerciements vont au professeur J. Stastny pour sa collaboration dans le domaine des dosages hormonaux, à mademoiselle M. Dupraz (policlinique de gynécologie), à mesdemoiselles W. Zais et B. Elsener du Pavillon A, aux stagiaires et sages-femmes de la salle d'accouchement, qui m'ont aidée dans les prélèvements, au personnel des laboratoires d'allergologie, d'immunologie et du laboratoire central, en particulier monsieur P. Meylan, qui ont participé à nos recherches, à monsieur M. Lagana, qui en a fait l'étude statistique.

Enfin, nous remercions toutes les camarades qui ont bien voulu se mettre à notre disposition en tant que volontaires.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES ENFANTS

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	
A) Généralités	5
B) Physiopathologie de la grossesse	5
1) Rôle des hormones cortico-surréaliennes	5
2) Rôle des hormones ovario-placentaires	6
3) Rôle des protéines sériques	14
4) Rôle du tissu lymphoïde	18
BUT DU TRAVAIL	19
MATERIEL ET METHODES	20
TECHNIQUES	22
A) Dosages des Immunoglobulines IgG - IgA - IgM - IgE	22
B) Détermination des taux d'hormone lactogène placentaire	23
C) Cultures de lymphocytes	23
D) Production du facteur inhibant la migration des macrophages	24
Test des rosettes	
RESULTATS	26
A) Dosages des Immunoglobulines G - A - M - E	26
B) Résultats des dosages d'HPL	36
DISCUSSION	46
RESUME	52
BIBLIOGRAPHIE	53

INTRODUCTION

A) Généralités

Medawar (65), le premier, a utilisé, pour décrire la gestation, le terme de "greffe foetale", introduisant la notion d'un facteur immunologique contribuant au maintien de la grossesse. Les causes de cette tolérance sont vraisemblablement multiples ; on ignore cependant encore quels en sont tous les mécanismes et si des phénomènes immunologiques peuvent être impliqués dans les échecs de la grossesse.

De nombreuses hypothèses ont été émises, mais n'ont pas toujours pu être confirmées :

- 1) le concept "d'inertie immunitaire maternelle" introduit par Billingham (12), a été repoussé par Bardawil (4) en faveur de celui d'une augmentation de la tolérance de la mère vis-à-vis du fœtus
- 2) il semble que le fœtus présente une immaturité de ses systèmes de défense (26, 65)
- 3) il existe entre les organismes maternel et foetal une barrière physiologique constituée par la strie de Nitabuch du placenta, zone de tissu fibrinoïde imperméable, mais permettant toutefois le passage sélectif de certaines substances, dont les IgG
- 4) l'utérus est reconnu comme un site privilégié pour les greffes, qui y sont particulièrement faciles ; cette particularité a été prouvée chez l'animal et se manifeste à condition que la femelle soit gravide (10)

Certains travaux plus récents semblent incriminer divers facteurs sériques comme éléments de régulation :

- les immunoglobulines G (27), ou des complexes Ig-antigènes (28)
- des protéines d'origine maternelle ou foetale tels la "pregnancy zone protein" (PZP), l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ou l'alpha-foeto-protéine (AFP)
- des hormones placentaires ou surrénaliennes.

B) Physiopathologie de la grossesse (40)

1) Rôle des hormones cortico-surrénaliennes (107)

L'influence des corticoïdes dans les mécanismes immunitaires est reconnue de longue date (54). On en constate l'augmentation pendant la grossesse, ainsi que le relèvent notamment les auteurs suivants :

- Lindholm (60) démontre que le cortisol plasmatique, de même que le cortisol urinaire, sont plus que doublés dans la seconde moitié de la grossesse et augmentés également lors de traitements contraceptifs ; ils semblent jouer un rôle essentiel dans le déclenchement de l'accouchement (79).
- Bayliss et Birke (40) ont mesuré les taux de corticoïdes plasmatiques :

à l'état normal :	5 - 10 microgr./100 ml
lors de la grossesse :	10 - 25 microgr./100 ml
- Schuller et Appleby (40) ont dosé les 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires :

normalement :	11 - 13 mg/24 h
gestation :	18 - 20 mg/24 h
- Nelson (71) décrit des taux 7-8 fois plus élevés de 17-OH-corticoïdes pendant la grossesse, dont 90 % sont constitués de cortisol.

On ignore encore actuellement dans quelle mesure ces hormones sont responsables de certains phénomènes observés pendant la grossesse, tels que la diminution des infections et la rémission de certaines maladies auto-immunes (10, 65).

Il semble plutôt que ces hormones soient sécrétées sous une forme immunologiquement inactive pendant la gestation.

Les figures no 1 et 2 rapportent les résultats des auteurs mentionnés ci-dessus.

2) Rôle des hormones ovario-placentaires (27, 40, 61, 107)

Pendant les premières semaines de la gestation, les ovaires, par l'intermédiaire du corps jaune gravidique, sont responsables du maintien de l'oeuf et de son développement, puis ils sont relayés par le placenta, de telle sorte que dès le 2ème trimestre, une castration n'empêche pas une évolution favorable de la grossesse.

La gonadotrophine chorale humaine, ou HCG, est produite par le trophoblaste ; elle présente un pic dès la 8ème semaine d'aménorrhée, atteignant des valeurs plasmatiques d'environ 20.000 ng/ml en moyenne (5.000-37.000) et urinaires de 50 à 500.000 ui/l ; elle est utilisée pour le diagnostic de la grossesse (Pregnosticon, Gravindex...). Elle est relativement peu fidèle dans le diagnostic de menace d'avortement, mais est produite à des taux constamment élevés dans la môle hydatiforme.

Du point de vue immunologique, l'HCG peut produire une diminution de la transformation lymphocytaire induite par la PHA (50).

Voir figures No 3 et 4.

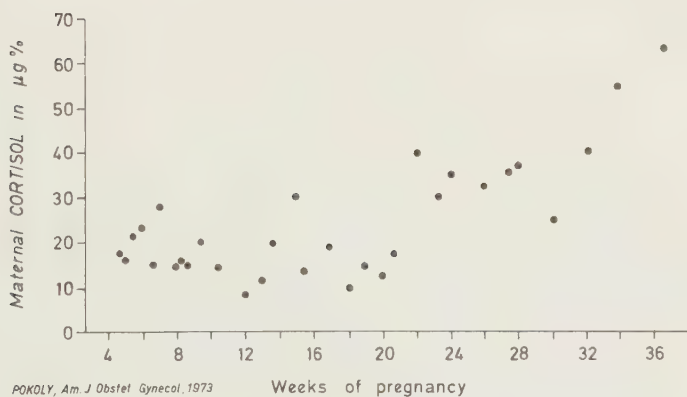
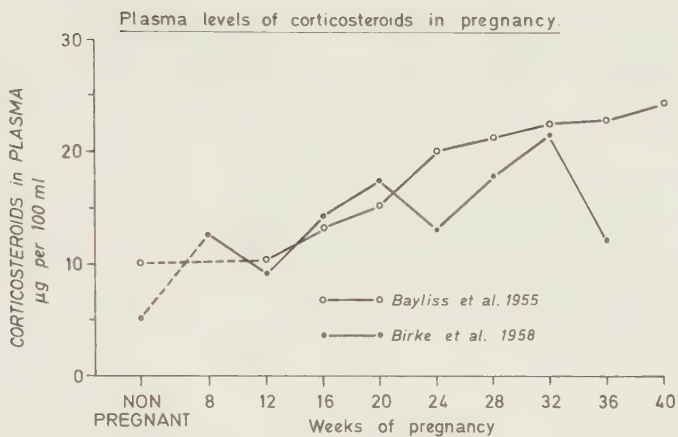
Les oestrogènes augmentent régulièrement tout au long de la gestation, jusqu'à la 36ème semaine ; il en existe près d'une trentaine, mais les principaux sont les suivants :

Figure No 1

TAUX PLASMATIQUES DE CORTICOSTEROIDES PENDANT LA GROSSESSE

A) Corticostéroïdes totaux (Hyttén et Leitch)

B) Cortisol (Pokoly)



POKOLY, Am J Obstet Gynecol, 1973

Figure No 2

EXCRETION DES 17-OH-HYDROXYCORTICOSTEROIDES DANS L'URINE

D'après Hytten and Leitch (40)

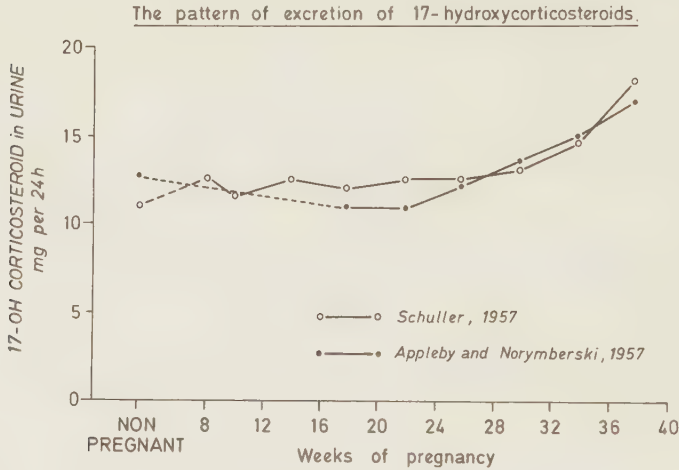


Figure No 3

CONCENTRATION DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE PENDANT LA PREMIERE MOITIE DE LA GROSSESSE

(Valeurs moyennes et limites de la norme)

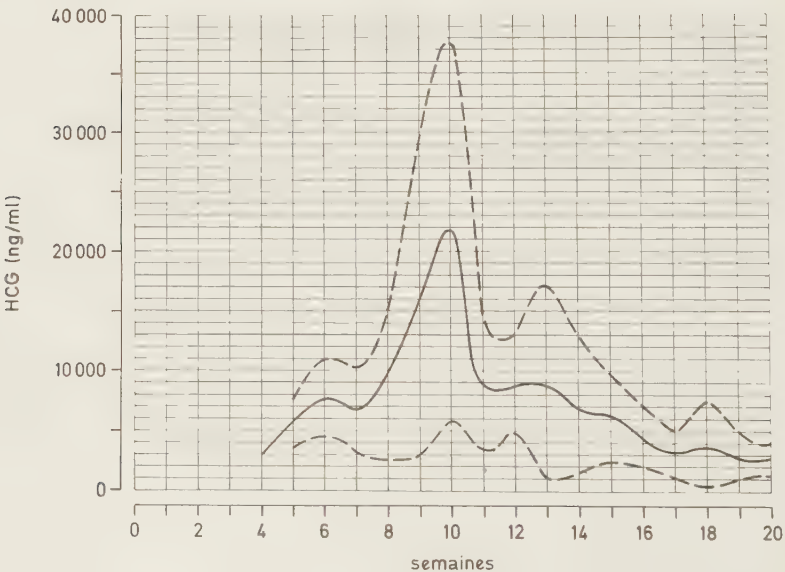


Figure No 4

EXCRETION DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE PENDANT LA PREMIERE MOITIE DE LA GROSSESSE

(Limites des valeurs normales)

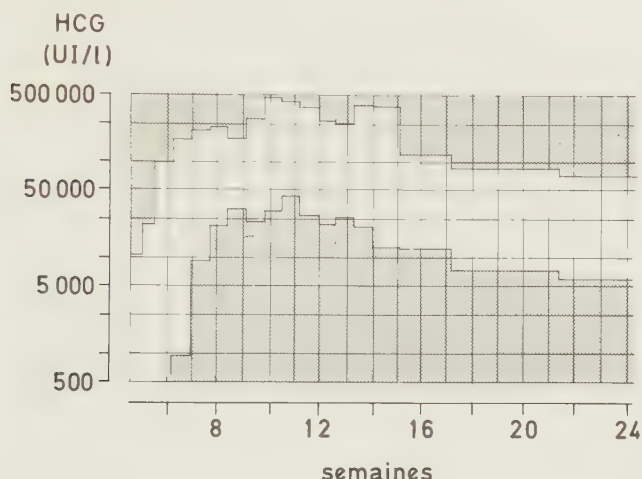


Tableau No 1 : Oestrogènes pendant la grossesse (62)

<u>Hormones</u>	<u>10 semaines</u>		<u>36 semaines</u>	
	sang (ng/ml)	urine (mg/24h)	sang	urine (mg/24h)
E1 = Oestrone	0,5	200	12 ng/ml	2 mg/24 h
E2 = Oestradiol	1,5	70	24	1 mg/24 h
E3 = Oestriol	0,3	2-6 mg/24h	5	12-40

Ce dernier est le plus couramment utilisé pour l'évaluation de la fonction foetale. Sa synthèse par le placenta requiert un précurseur, la 16 - hydroxy-épi-androstérone, produite par la surrénale du fœtus. Cette hormone reflète fidèlement l'état du fœtus, mais en cas de toxémie, l'atteinte rénale peut conduire à des taux bas faussement pathologiques. La diminution de l'excrétion des oestrogènes est généralement considérée comme un mauvais présage, prédisant la mort du fœtus in utero (16).

De nombreux travaux ont prouvé le rôle immunoprotecteur des oestrogènes, lors de recherches sur les transplantations : greffes de peau (94), de cornée (105) et de trophoblaste (55).

Les figures no 5, 6 et 7 rapportent les taux plasmatiques et urinaires des oestrogènes pendant la grossesse.

Figure No 5

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES D'OESTRIOL (E3) AU COURS DES GROSSESSES NORMALES DES LA 20e SEMAINE
(valeurs moyennes et limites de la norme)

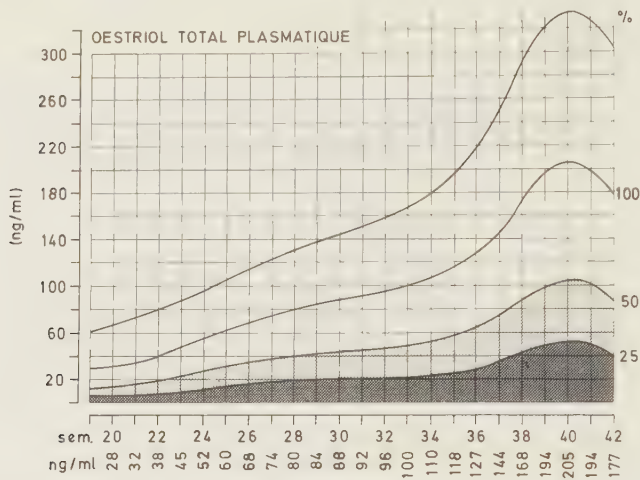


Figure No 6

EXCRETION URINAIRE DES OESTROGENES PENDANT LA PREMIERE MOITIE DE LA GROSSESSE NORMALE
(Moyennes (100 %) et limites de la norme)

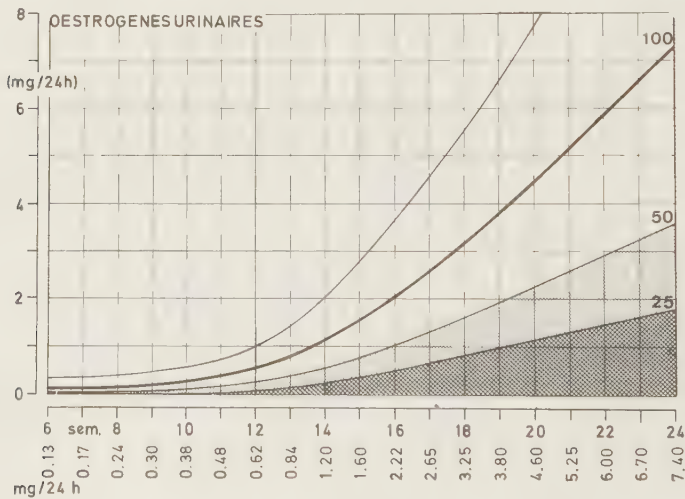
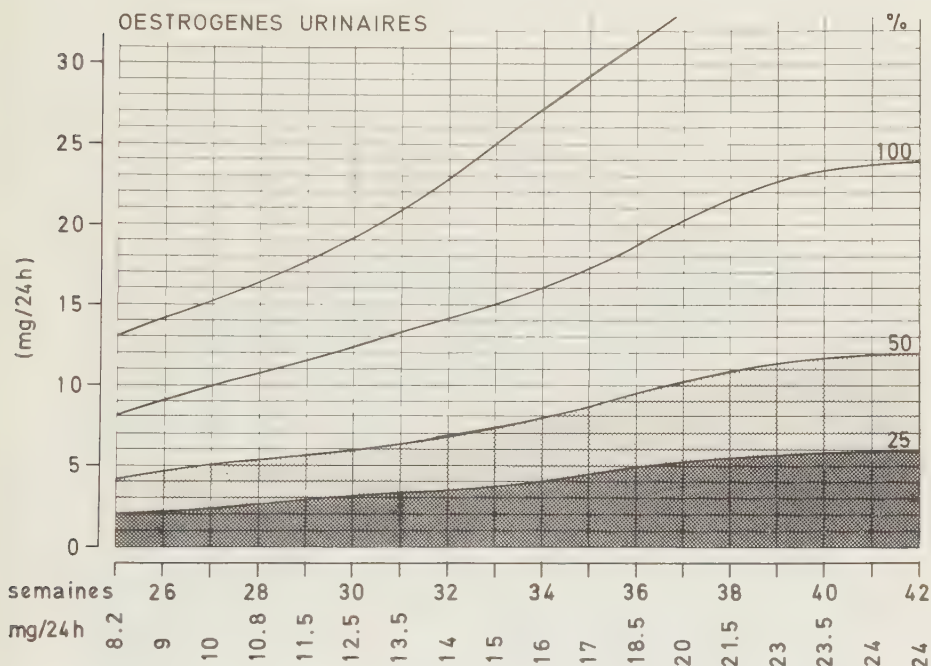


Figure No 7

EXCRETION URINAIRE DES OESTROGENES PENDANT LA DEUXIEME MOITIE DE LA GROSSESSE NORMALE

(Moyennes (100 %) et limites de la norme)



Les gestagènes augmentent surtout dans la seconde moitié de la gestation. Le pregnandiол, produit d'excrétion de la progestérone et de ses dérivés, peut atteindre des taux 1000 fois supérieurs à la norme. La figure no 8 rapporte les taux urinaires normaux de pregnandiол pendant la grossesse.

A terme, la sécrétion de progestérone atteint des taux de 250 à 300 mg/jour : l'excrétion de pregnandiол s'élève à 50 mg/24 h. environ.

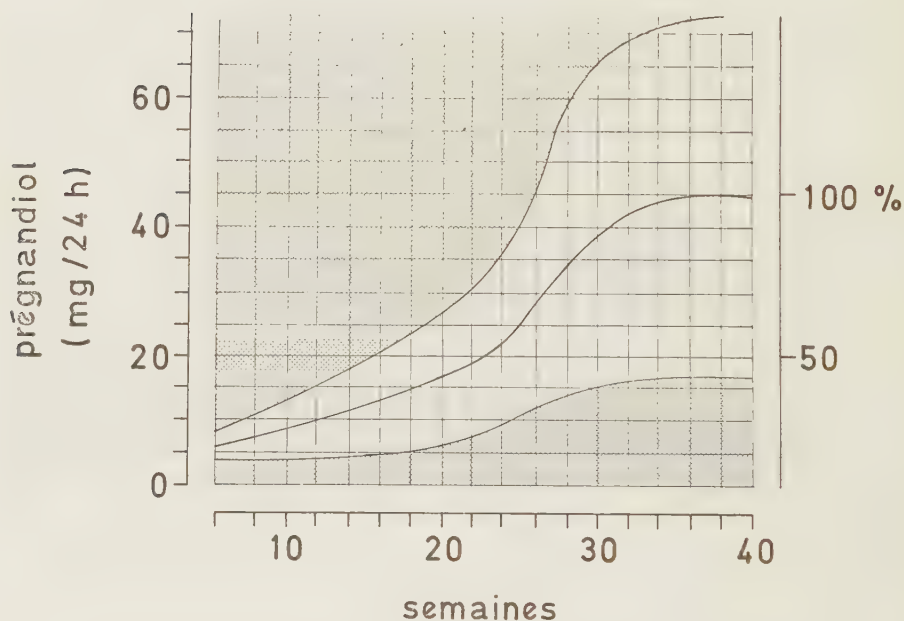
Une diminution de production correspond le plus souvent à une menace d'avortement (16).

Les gestagènes ont également été testés dans les transplantations. Certains ont observé un effet bénéfique sur la tolérance des greffes (65), d'autres n'ont pas obtenu de réponse favorable (39, 54). Récemment les travaux de P.K. Siiteri ont remis en valeur la progestérone, démontrant qu'à des taux comparables à ceux de la grossesse, cette hormone bloque le rejet de transplants cutanés et inhibe la réponse lymphocytaire à la phytohémmagglutinine, (93, 107).

Figure No 8

EXCRETION DU PREGNANDIOL AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

(Valeurs normales et limites de la norme)



L'hormone lactogène placentaire humaine, ou somatomammotrophine (abrégée HPL), est une hormone d'origine purement placentaire, détectable aux alentours de la 6e ou 8e semaine d'aménorrhée, et qui reflète fidèlement le fonctionnement du placenta (108).

Elle atteint des concentrations sériques de 6,4 à 8 microgrammes par millilitre à terme, et une baisse des taux plasmatiques correspond pratiquement toujours à un avortement imminent. La figure no 9 illustre les taux normaux d'HPL.

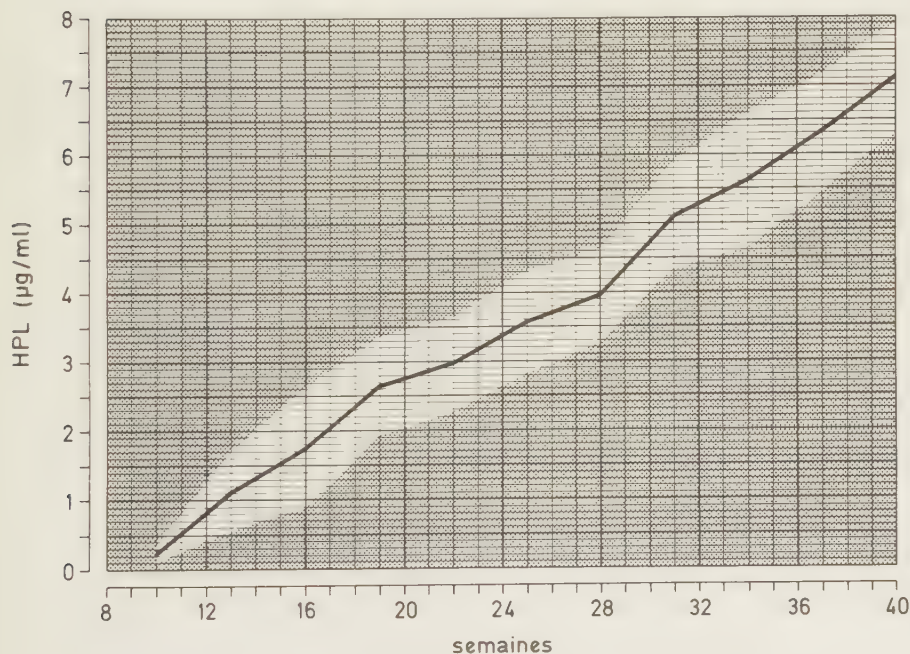
Cependant, dans les cas de diabète ou d'incompatibilité Rhésus, les concentrations sont basses et les taux inférieurs à la norme, même si le fœtus n'est pas atteint. Toutefois, des taux normaux peuvent être enregistrés dans les malformations fœtales.

Petrucco et coll., de même que Contractor et Davies (23), ont démontré que l'HPL, à des taux comparables à ceux de la gestation, inhibe la transformation lymphocytaire en présence de PHA.

Figure No 9

CONCENTRATION DE L'HORMONE LACTOGENE PLACENTAIRE AU COURS DES GROSSESSES NORMALES

(valeurs normales et limites de la norme)



Le placenta est la source principale des hormones gravidiques (45). Il joue probablement un rôle majeur dans la défense immunologique du couple mère-enfant.

Certains chercheurs ont observé chez l'animal que les placentas des fœtus hybrides sont significativement plus volumineux que ceux des races pures, et cette caractéristique a été attribuée à la dissemblance antigénique entre la mère et le fœtus (11).

Des études faites sur des éluats placentaires (41, 42, 44) révèlent que ceux-ci possèdent une activité immunologique et provoquent une inhibition des lymphocytes en culture. Des immunoglobulines G extraites de ces éluats semblent être responsables de ces phénomènes. Ces IgG se fixent électivement sur la membrane basale trophoblastique, et peuvent être fixées par les cellules endothéliales des vaisseaux foetaux.

3) Rôle des protéines sériques

Parmi les protéines subissant des modifications lors de la gestation, il a été démontré que les albumines diminuent, tandis que certaines globulines augmentent, ce qui tend à inverser le rapport albumines/globulines.

Les concentrations des protéines sériques chez le fœtus sont comparables à celles de la mère (66).

Tableau No 2 (d'après Paaby, 74)

Protéines sériques au cours de la grossesse

Protéines (g/100ml) :	Grossesse		Post-partum	
	10 sem.	28 sem.	1 sem. pp	4 sem.
Protéines totales	6,6 g/%	6,2 g/%	7,2 g/%	7,0 g/%
Albumines	3,8	3,0	3,4	3,8
Alpha-1-globulines	0,4	0,5	0,5	0,4
Alpha-2-globulines	0,7	0,75	1,0	0,7
Bêta-globulines	0,8	1,2	1,3	1,0
Gamma-globulines	0,9	0,9	1,1	1,0

Les immunoglobulines (26), en particulier, ont été souvent étudiées. Dans la population normale, des variations physiologiques ont été constatées, entre les sexes et selon l'âge.

Tableau No 3

Immunoglobulines dans des conditions normales

Immuno-globuline	Cassidy (20)		Buckley (17)	
	Sexe	Age	Sexe	Age
IgG	♂ ♀	(↗ ↘)	Pas de différence	↗ avec plateau entre 20 et 40 ans puis ↓
IgA	♂ ♀	↗		
IgM	♀ ♂	~		

Dans notre étude, nous n'avons pas tenu compte de ces variations en fonction de l'âge : les mesures pratiquées chez les contrôles ne montrent pas de différences statistiquement valables ; ces patientes sont d'ailleurs toutes âgées de 20 à 40 ans.

Les immunoglobulines peuvent subir des modifications pendant la grossesse.

Si une baisse régulière des IgG a pu être constatée par la plupart des chercheurs (13, 64, 97, 99), en revanche, les taux d'IgA et d'IgM montrent des variations sur lesquelles ils ne s'accordent pas ; le tableau ci-dessous résume ces travaux :

Tableau No 4

Valeurs des Immunoglobulines pendant la grossesse

	<u>IgG</u>	<u>IgA</u>	<u>IgM</u>	<u>IgD</u>	<u>IgE</u>
Benster (13)	↘	↘	↗ tardive		
Gusdon (35)	=	=	=		
Sulovic (99)	↘	= (↗)	↗ tardive		
Maroulis (64)	↘	=	=		
Studd (97)	↘	↘	↗	↗	
Knobloch (51, 52)					=
Bazaraal (6)				↗	=
Gusdon Jr (36)				↗	

Les IgG traversent la barrière foeto-placentaire et se fixent électivement sur la membrane basale trophoblastique ; les dosages chez le fœtus en développement montrent la présence dès la 20ème semaine et l'augmentation progressive jusqu'à l'égalisation entre les concentrations maternelles et fœtales, atteinte vers la 37ème semaine (35).

Les IgA et les IgM ne sont pas transmises à l'enfant. Celui-ci est cependant capable de synthétiser ces dernières en cas d'infection intra-utérine.

Les IgD sont augmentées pendant la grossesse, mais leur rôle n'a pas encore été démontré.

Les IgE ne sont pas modifiées de façon significative (6, 52) ; elles ne subissent pas de passage transplacentaire ; vers la 6ème semaine de vie, un facteur héréditaire en provoque la synthèse chez le nouveau-né.

Dès la naissance, les IgG se dégradent (leur demi-vie est en moyenne de 25 à 28 jours).

Quant au développement post-natal des immunoglobulines, il se fait de façon variable suivant la classe concernée ; il existe chez le nourrisson une "hypogammaglobulinémie transitoire" physiologique entre le 2ème et le 3ème mois de vie. Les taux adultes sont atteints aux âges suivants :

IgG = 6 mois - IgA = 10 ans - IgM = 2 ans

Parmi les facteurs qui pourraient influencer la survie de la "greffe fœtale", certaines protéines maternelles (PZP) ou fœtales (AFP, ACE) ont été impliquées dans ces processus.

La "Pregnancy Zone Protein" ou PZP est une alpha-2-macroglobuline qui se trouve en concentration détectable chez environ 80 % des gestantes à terme ; elle apparaît aux environs de la 8ème semaine (2) et sa concentration augmente progressivement, (90), pouvant s'élever à 100 mg/100 ml au 3ème trimestre, et diminue après l'accouchement (6 semaines post-partum, elle ne mesure plus que 10 mg/100 ml). Elle est sans rapport avec l'état de santé de l'enfant (8).

Il a été démontré qu'elle inhibe la transformation lymphocytaire en cultures mixtes, ainsi que la stimulation lymphocytaire à la PHA (25, 83).

Par ailleurs, elle a été également détectée dans le sang de femmes prenant des contraceptifs oraux et dans celui de patients traités par des oestrogènes pour un cancer (9).

Les taux normaux de la "Pregnancy Zone Protéin" sont reportés sur la figure no 10, d'après Bo von Schoultz (90).

Figure No 10

CONCENTRATION DE LA "PREGNANCY ZONE PROTEIN" AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

(Valeurs moyennes)



v. SCHOULTZ, 1974

L'alpha-foeto-protéine est une alpha-1-globuline d'origine probablement foetale, existant à faible dose chez le sujet normal (87, 91) ; elle est augmentée chez la femme enceinte :

IIIe trimestre = 100 - 800 ng/ml (81)

Ier trimestre = 20 - 150 ng/ml (87)

IIIe trimestre = 100 - 500 ng/ml (87)

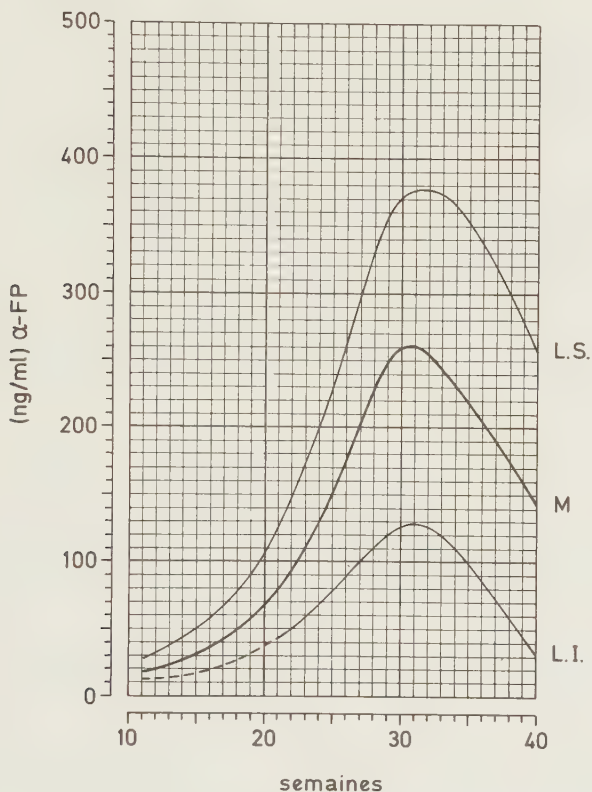
Elle est présente en quantité importante dans le liquide amniotique.

Figure No 11

CONCENTRATION SERIQUES DE L'ALPHA-FOETO-PROTEINE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

(Valeurs normales et limites de la norme)

AFP



Des valeurs extrêmes peuvent être le signe de malformations fœtales, (5, 22, 72, 92), mais des concentrations anormalement basses peuvent se rencontrer en l'absence de malformations associées, dans certaines conditions pathologiques, telles que missed abortion et oeuf blanc.

Un serum riche en AFP a la propriété d'inhiber in vitro les cultures de lymphocytes en présence de mitogènes (18, 75, 76).

L'antigène carcino-embryonnaire, ou CEA, est une bêta-glycoprotéine d'origine également fœtale, absente à l'état normal chez l'adulte.

Elle pourrait être sécrétée par les cellules en division, ce qui explique sa présence lors d'inflammations, de maladies néoplasiques, de même que chez le fœtus.

Il n'est pas possible d'en déterminer les valeurs normales, les méthodes de détection actuelle donnant encore des résultats trop différents.

Des anticorps anti-CEA ont pu être mis en évidence dans le sang de la majorité des femmes enceintes, de même que dans le post-partum, mais le rôle de cette protéine embryonnaire et des anticorps correspondants n'a pas encore pu être déterminé en obstétrique (32).

4) Rôle du tissu lymphoïde (69, 70, 71)

La gestation provoque des modifications typiques au niveau du tissu lymphoïde.

Des ganglions lymphatiques prélevés en cours de grossesse se caractérisent par une diminution, voire une absence, des centres germinatifs, ainsi qu'une dépression cellulaire, qui ne se retrouvent pas chez des contrôles (femmes d'âges correspondants mais non enceintes).

Ceci peut expliquer la lymphopénie caractéristique de la grossesse. Il est également reconnu que les corticoïdes dépriment le tissu lymphoïde, provoquant une Caryorrhexis, une inhibition des mitoses et une diminution de la synthèse de DNA (71, 77), ainsi qu'une rétention des cellules matures dans la moelle osseuse.

L'un des meilleurs moyens de tester les fonctions immunitaires est apporté par les cultures de lymphocytes et leurs variantes.

En 1966 déjà, Lewis (58) étudiait des cultures mixtes de lymphocytes (MLC) mettant en contact les lymphocytes du couple et les comparant avec ceux de sujets non apparentés ; il observait une inhibition parallèle à l'âge de la grossesse et à la parité de la gestante, inhibition qu'il ne retrouvait pas avec les donneurs étrangers.

Kasakura (49), en 1971, a étudié le couple mère-enfant. Il a retrouvé des phénomènes inhibiteurs, dépendant du nombre de gestations.

De nombreux auteurs ont testé la réponse des lymphocytes maternels lors de stimulations à la PHA, et ont constaté une diminution de cette réponse de plus en plus marquée à mesure que la grossesse avançait. Purtilo et coll. (80), Walker et coll. (104), Finn et coll. (29), ont obtenu ces résultats, tandis que les travaux de Watkins (106) ne mettaient pas en évidence de différences significatives.

Halbrecht, en 1968, (38) a testé des couples ayant présenté de un à trois avortements, les comparant avec des couples fertiles : il a pu démontrer une diminution de la transformation lymphocytaire des seconds par rapport aux premiers dans les cultures mixtes de lymphocytes.

Jha en 1971 (43), Leikin en 1972 (57), Nelson en 1973 (71), Gatti en 1973 (30) et leurs collaborateurs ont démontré les propriétés inhibitrices du sérum de femmes enceintes dans les cultures de lymphocytes, mais leurs travaux ont été très controversés. (53, correspondance 71, 100).

BUT DU TRAVAIL

Les avortements sont des accidents très fréquents. En 1975, à Genève, ils constituaient environ le 15 % des accouchements (Clinique Universitaire d'Obstétrique et de Gynécologie).

Nous avons retrouvé dans le service des "conservations de grossesse" de la Maternité de Genève, 545 patientes qui ont été hospitalisées pendant l'année écoulée du 1er avril 1975 au 31 mars 1976 et 48 autres pour investigations de stérilité (8 % des entrées).

Parmi les premières, 62 ont subi un cerclage prophylactique pour béance isthmique (11,4 %), 253 ont avorté avant la 26ème semaine, et 43 ont accouché d'un bébé mort-né ou d'un prématuré non viable. Ces chiffres très élevés montrent à quel point les traitements actuels (repos, gestagènes) n'aboutissent dans la majorité des cas qu'à un échec (54,3 % !).

Nous avons donc essayé de rechercher si un facteur immunologique pouvait être impliqué dans ces échecs.

Dans un premier temps, nous avons dosé les immunoglobulines chez des patientes enceintes, de même que chez de jeunes femmes sous contraception orale et chez des volontaires témoins.

Dans un second temps, nous avons constitué des pools de différentes catégories et avons mesuré leur effet sur la stimulation des lymphocytes à la PHA ; nous avons également pratiqué des mesures individuelles chez un certain nombre de patientes.

Enfin, nous avons recherché l'action bloquante de différents facteurs (protéines, hormones, sérum antilymphocytes T et B) sur les lymphocytes in vitro en présence de PHA.

Nous avons également pratiqué ces dosages chez des patientes prenant des contraceptifs oraux.

La contraception hormonale a souvent été comparée à un état de "pseudo grossesse", ce qui explique que nous l'utilisions comme élément de comparaison pour notre recherche (78).

Il a été prouvé que le sang de personnes utilisant ces produits engendre une diminution de la stimulation lymphocytaire à la PHA (5,37).

MATERIEL ET METHODES

Nous avons prélevé du sang à une ou plusieurs reprises chez 285 femmes âgées de 18 à 46 ans, réparties dans les catégories suivantes :

Tableau No 5

Distribution des cas (pools)

Grossesses normales	: 38 patientes de 19 à 41 ans (27 1/2 ans)
Accouchements normaux	: 39 parturientes de 18 à 36 ans (27 ans)
Accouchements pathologiques	: 1 parturiente
Menaces d'abortus	: 100 patientes de 17 à 40 ans (28,75)
Fausses-couches	: 62 patientes de 21 à 44 ans (29 1/2)
Contraception mixte	: 38 patientes de 21 à 46 ans (27 1/2)
Contraception gestagénique	: 2 patientes de 26 à 46 ans
Témoins	: 15 patientes de 22 à 38 ans (28 1/2)

Nous les avons départagées de la façon suivante :

Tableau No 6

Distribution des cas (individuels)

Nombre de prélèvements		Nombre de dosages			
Groupes	Pools	IgGAM	IgE	HPL	Cultures
GN I	11	8	10		8
GN II	32	16	11		10
GN III	66	16	12		10
GN IV	39	15			10
MA I	58	16		16	10
MA II	56	15		16	10
MA III	56	15	7	15	11
FC I	38	16	6	15	10
FC II	35	19	15	17	10
FC III	7	5	4	3	4
FC IV	-	1	-	1	-
CO mixte	28	15			10
CO gestag.	-	2			2
T	-	15			10

Nous avons défini les différentes catégories de la façon suivante :

Grossesses normales : il s'agit de 40 patientes primi- ou multipares ayant présenté des grossesses normales, sans toxicose grave, sans perte de sang ni contraction prématurée et ayant abouti à un accouchement normal (ou césarienne dans 3 cas, c'est-à-dire 7,5 %) ; aucune n'avait d'antécédents de fausses-couches à répétition.

GN I = grossesses normales jusqu'à 14 semaines (1er trim.)

GN II = grossesses normales de 15 à 25 semaines (2ème trim.)

GN III = grossesses normales dès la 26ème semaine (3ème trim.)

GN IV = accouchement : sang rétro-placentaire (36) ou sang veineux (4), prélevé au moment de l'accouchement : 40 parturientes.

Grossesses menacées : il s'agit de 100 patientes ayant présenté à un moment ou un autre des complications, essentiellement pertes de sang ou contractions prématurées ; il n'y a pas de toxicose trisymptomatique dans cette catégorie divisée en :

MA I = grossesses menacées jusqu'à 14 semaines (1er trim.)

MA II = grossesses menacées de 15 à 25 semaines (2ème trim.)

MA III = grossesses menacées dès la 26ème semaine (3ème trim.)

Toutes les patientes ont accouché d'un enfant normal (1 cas de grossesse gémellaire), toutefois, les césariennes ont été plus fréquentes que lors de GN (23 : 100 = 23 %) et 18 % des enfants sont nés prématurés.

Fausses-couches : nous avons réuni sous ce terme général de "fausses-couches" toutes les grossesses qui n'ont pas abouti à l'accouchement d'un enfant normal et viable, c'est-à-dire tous les avortements des deux premiers trimestres, y compris missed abortion, tous les partus immaturus (moins de 25 semaines) et tous les prématurés non viables ou morts-nés.

FC I = avortements jusqu'à 14 semaines

FC II = avortements et partus immaturus de 15 à 25 semaines

FC III = prématurés dès la 26ème semaine.

Chez toutes les patientes de ces deux catégories, nous avons effectué des dosages d'HPL.

Contraception orale : il s'agit de 30 patientes utilisant des dérivés hormonaux dans un but contraceptif. 28 d'entre-elles, prenaient des comprimés "mixtes", combinaison de gestagènes et oestrogènes ; 2 autres prenaient une préparation gestagénique pure. Le pool n'est constitué que des premières et pour les dosages individuels, nous n'avons étudié que celles qui étaient sous ce traitement depuis 2 ans au minimum.

Témoins : enfin, 15 femmes d'âge comparable ont servi de témoins, ne prenant pas de contraceptifs et n'étant pas enceintes.

Nous avons effectué l'analyse statistique de tous nos résultats en utilisant le test F et la mesure des déviations standards. La courbe de régression a été établie pour certains résultats statistiquement significatifs.

TECHNIQUES

Nous avons prélevé 10 à 20 ml de sang veineux à une ou plusieurs reprises au cours des grossesses normales ou pathologiques ; une seule prise de sang a été effectuée chez les patientes utilisant des contraceptifs oraux et chez les témoins, à une exception près dans chacune de ces catégories ; le matériel étudié lors des accouchements est le sang rétro-placentaire recueilli en cours de délivrance selon Baudeloque (technique décrite par Bo von Schoultz et coll.) (89).

Une fois le caillot formé, nous avons prélevé le sérum surnageant et l'avons congelé à -20 degrés jusqu'au moment de l'utilisation.

A) Dosages des Immunoglobulines IgG - IgA - IgM

Nous avons dosé ces immunoglobulines par immunonéphélométrie au moyen d'un appareil Technicon "Auto Analyzer II" ; il s'agit d'une méthode utilisant la précipitation des protéines en présence d'anti-sérum spécifique.

Du sérum non dilué est aspiré et dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % (degré néphélométrique) dans une proportion dépendant de la protéine à tester ; la protéine ainsi diluée est mise en contact pendant 3 minutes environ avec l'anti-sérum correspondant, dilué avec une solution de poly-éthylène-glycol (PEG T 11-1050-28) qui accélère les réactions antigène-anticorps. Les complexes Ag-Ac ainsi formés vont dévier la lumière, ce qui sera mesuré par fluoronéphélométrie ; les résultats sont traduits par des pics proportionnels à la concentration de la protéine testée. Chaque antisérum utilisé est spécifique et ne réagit pas avec les autres protéines de l'échantillon.

Les valeurs moyennes normales sont les suivantes :

IgG	♂	1010 ± 335 mg %	♀	973 ± 379 mg % (2DS)
IgA		228 ± 153 mg %		206 ± 134 mg %
IgM		110 ± 90 mg %		141 ± 98 mg %

Dosages des Immunoglobulines E

Les taux d'IgE sont déterminés au moyen de méthodes radioimmunologiques (RIA élaboré par Pharmacia, RAST).

Ils sont mesurés en unités internationales / ml et les valeurs normales sont inférieures à 200 ui/ml.

Le principe de ce dosage est le suivant :

Les anticorps anti-IgE sont liés d'une manière covalente à des particules de Sephadex. La concentration d'IgE dans un échantillon à tester est évaluée par sa capacité d'inhiber la fixation d'IgE marquée à l' 125 I au support solide sur lequel les anti-IgE sont fixées. Les valeurs sont comparées à des concentrations standard d'IgE. La radioactivité fixée au Sephadex est mesurée dans un compteur à scintillation.

B) Détermination des taux d'hormones lactogènes placentaires

Ces taux ont été obtenus par une méthode radio-immunologique (technique de Gennazzani modifiée) et les résultats sont relevés en % de la norme. (21).

Il s'agit d'une méthode utilisant les kits d'HPL-3 de SORIN (Fleurus, Belgique).

Les réactifs, stockés sous forme lyophilisée, sont les suivants :

- a) 125-I-HPL, obtenus par iodination électrolytique.
- b) antisérum de chèvre lié avec de la cellulose (dilution finale 1 : 3.000).
- c) HPL - standard Sclaro.
- d) plasma humain dépourvu d'HPL (mâle) pour dilution standard.

Les concentrations d'hormones standard s'étendent de 0,0625 à 2,0 mg/ml. Dans chaque test, 100 µl de sérum sont utilisés après dilution préalable avec un tampon phosphate (0,04 M, pH 7,4) proportionnelle au stade de la grossesse (non dil., 1 : 2,1 : 10). Après une incubation de 30 minutes à 37 degrés, la séparation entre HPL libre et HPL lié est pratiquée par centrifugation et décan-tation du surnageant ; le sédiment est dosé au moyen d'un compteur à scintillation.

C) Cultures de lymphocytes

La mesure de la réponse lymphocytaire à la phytohémagglutinine (PHA) a été pratiquée dans des cultures de lymphocytes.

Du sang veineux est prélevé à la veine du coude, sous héparine, chez des donneurs sains. Les cellules lymphocytaires sont séparées sur un gradient de Ficoll-Isopaque, lavées et cultivées sur des microplaques (Falcon, Oxnard, Calif. USA), à raison de 3×10^5 cellules par puits, dans du TC 199 (Difco - lab. Detroit, USA), milieu enrichi de 10 % de sérum humain AB. Dans un certain nombre de puits, le sérum AB est remplacé par une même concentration du sé-rum à tester (grossesse...). Les cellules lymphocytaires sont stimulées avec de la phytohémagglutinine (PHA - P 1 : 50, Difco). Les cultures sont faites en triplicats.

Après 4 jours d'incubation à 37 degrés dans une atmosphère CO₂/air, de la thymidine H³, (NEN chemical, Dreieichenhain (Allemagne), 0,5 mci/10⁶ cellules est ajoutée à chaque puits. Après une incubation de 16 heures, les cel-lules sont récoltées avec un appareil de récolte semi-automatique (Skatron, Bergen, Norvège) et l'activité des échantillons est mesurée dans un compteur à scintillation liquide (Pakcard).

Nous avons établi les résultats en c.p.m., mais pour plus de facilité, nous avons converti ceux des pools en pourcentage de l'activité du sérum témoin AB, considéré comme 100 %.

Immunoabsorptions

Ayant observé que les pools des grossesses normales provoquaient une forte inhibition de la réponse lymphocytaire à la PHA, nous avons pratiqué des immunoabsorptions dans le but d'écarter un facteur actif.

Nous avons incubé le sérum le plus actif avec les antisera spécifiques suivants :

- anti-lymphocytes B humains
- anti-lymphocytes T humains
- anti-gamma-globulines humaines
- anti-hormones : hormone lactogène placentaire
Progestérone
Oestrogènes
Hormone gonadotrophique chorionique
- anti-protéines spécifiques :
anti-alpha-foetoprotéine
anti-antigène carcino-embryonnaire
anti-pregnancy-zone-protein

Puis nous avons éliminé le précipité obtenu par centrifugation de ce matériel à 5.000 g pendant 30 minutes et avons testé le surnageant dans des cultures de lymphocytes, en présence de phytohémagglutinine.

Nous avons converti les résultats en pourcentage de l'activité de base, le 100 % étant donné par du sérum AB.

Etude immunologique de quelques protéines

Nous avons de plus pratiqué quelques tests de l'activité lymphocytaire en présence de quelques protéines gravidiques : nous avons ajouté aux cultures de lymphocytes en plus du sérum AB, des solutions des substances suivantes :

- alpha-foeto-protéine
- hormone lactogène placentaire : 2 ng/ml
- oestriol : 400 ng/ml
- progestérone : 800 ng/ml

et nous avons déterminé la réponse à la phytohémagglutinine. Les résultats sont également établis en pourcentage de l'activité de base du sérum AB.

D) Production du facteur inhibant la migration des macrophages (MIF)

Les lymphocytes produisent, lorsque stimulés par certains mitogènes (phytohémagglutinine) ou certains antigènes (streptokinase - streptodornase), des substances appelées des lymphokines dont l'une d'elles, le MIF, inhibe, la migration des macrophages (84, 85).

La technique de mesure du MIF est faite selon le procédé de "agarose micro-droplet procedure" permettant de déterminer aussi bien l'activité indirecte d'un surnageant de culture lymphocytaire, que l'activité directe par addition de l'antigène dans la goutte d'agarose en présence de cellules-cibles allogéniques (31).

Nous avons testé le MIF direct et le MIF indirect en utilisant le pool le plus inhibiteur ; la réponse est mesurée en pourcentage de l'activité de base. La lecture est faite au grossissement 1 : 20 d'un microscope Leitz, un vernier étant adapté à l'oculaire.

Formation des rosettes T (33)

Les globules rouges de mouton forment en présence de lymphocytes des rosettes spontanées par agglutination sur la membrane des lymphocytes.

La technique est la suivante :

Des érythrocytes de mouton sont lavés et ajustés en suspension de 0,5 %. Un volume de 0,25 ml (10^6) lymphocytes est mélangé à 0,25 ml d'érythrocytes de mouton et incubé à 37 degrés pendant 10 minutes. La suspension cellulaire est ensuite incubée à 4 degrés pendant 3 heures. Une goutte de la suspension cellulaire est placée sur une lame de microscope et recouverte d'une lamelle. 200 lymphocytes sont comptés et toutes les cellules ayant fixé plus de 3 érythrocytes sont comptées comme lymphocytes T.

Les valeurs normales dans le laboratoire sont de ± 60 % pour des sujets adultes appartenant à la classe d'âge 20-40.

Nous avons étudié ces rosettes et observé la réaction produite par l'adjonction de sérum AB normal d'une part, et par l'adjonction de sérum gravidique actif (3ème trimestre) d'autre part.

RESULTATS

A) Dosages des Immunoglobulines G - A - M - E

IgG

Les valeurs normales de notre laboratoire se situent entre 650 et 1350 mg/100 ml, pour les femmes.

Au cours de la grossesse normale, des taux relativement élevés sont enregistrés pendant le premier trimestre ; ceux-ci se trouvent dans 9/10 cas au-dessus de 900 mg / 100 ml, avec une moyenne de 1072 mg/ ml.

Lors du second trimestre, toutes les mesures sont comprises entre 580 et 1150 mg %, la moyenne étant de 918 mg % (22 dosages).

Lors du troisième trimestre, aucune valeur n'atteint plus de 1000 mg % et dans 7 cas/27, nous enregistrons des concentrations inférieures à la norme (1/4 des cas) ; la valeur moyenne est alors abaissée à 738 mg %.

Au moment de l'accouchement, les prélèvements veineux montrent des valeurs très basses dans deux des quatre cas testés, avec une moyenne de 575 mg %, tandis que le sang rétro-placentaire est inférieur à la norme dans 5 cas/15 (moyenne 613 mg %). Aucune des concentrations n'atteint 900 mg %.

Les grossesses pathologiques montrent des variations comparables ; cependant, les valeurs sont encore inférieures à celles de la gestation normale :

- a) Si les concentrations en IgG des patientes suivies pour menace d'avortement ne varient pas beaucoup au cours des deux premiers trimestres, en revanche dès la 26ème semaine, 13/15 cas sont inférieurs à la norme de 650 mg %.
- b) Chez les patientes dont la grossesse a évolué en échec, les taux d'IgG sont généralement inférieurs à ceux mesurés dans les cas normaux (moyennes respectives : 826 mg %, 800 mg % et 643 % aux premier, deuxième et troisième trimestres).
- c) Les témoins et les patientes sous contraception orale ont des concentrations normales d'IgG, quoique inférieures aux normes de la population féminine locale (effet de l'âge ?).

Cf. Figure No 12.

Figure No 12

RESULTATS DES DOSAGES D'IMMUNOGLOBULINES G AU COURS DE LA GROSSESSE

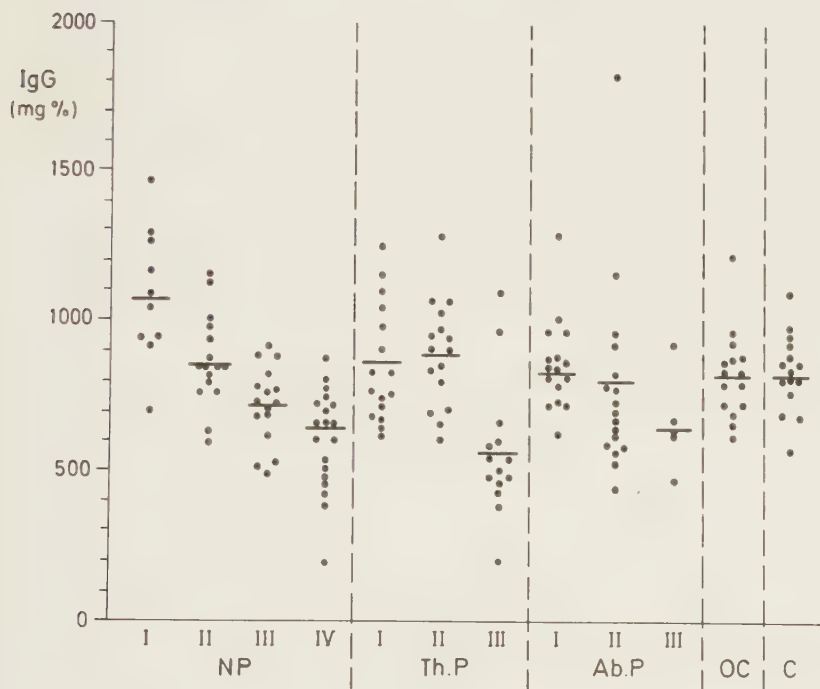
NP = grossesses normales Ier trimestre
 IIer trimestre
 IIIe trimestre
 IV = accouchements

Th.P. = grossesses menacées Ier, IIe, IIIe trimestres

Ab.P. = grossesses avortées Ier, IIe, IIIe trimestres

OC = contraceptions orales (mixtes)

C = témoins



Les figures dont les titres et les explications sont rédigés en anglais (No. 12 et suivants) proviennent d'un exposé présenté par l'auteur au Congrès de "l'European Society for Clinical Investigation" à Rotterdam (avril 1977)

Le tableau suivant résume les résultats des études statistiques :

Tableau No 7

Valeurs des IgG et résultats statistiques

	<u>M</u>	<u>+ 2DS</u>	<u>Diff.</u>	<u>F 0,05</u>	<u>F</u>
GN I	1078	1517-638	}	4,18	11,099
GN II	843	1173-513	}	4,05	8,963
GN III	709	999-418	}	4,06	5,063
GN IV	605	938-271	}		
MA I	853	1248-459	}	4,18	0,660
MA II	907	1242-572	}	4,20	23,844
MA III	558	999-117	}		
FC I	855	1158-552	}	4,15	0,613
FC II	826	1443-209	}	4,28	0,714
FC III	627	1095-249	}		
CO	818,7	1123-515	}		
T	822	1066-578	}	4,20	0,006

Les courbes de régression sont significatives pour les grossesses normales, de même que pour les menaces d'avortement ; elles ne sont pas significatives pour les fausses-couches.

Cf. Figures No 13-14-15.

Nous avons également étudié les immunoglobulines-G par mois de grossesse dans les cas normaux ; nous obtenons de cette façon une courbe de régression également significative ($F = 17,2$).

Figure No 13

COURBE DE REGRESSION DES IMMUNOGLOBULINES G AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

$$F = 13,9912$$

$$F_{0,05} = 3,32$$

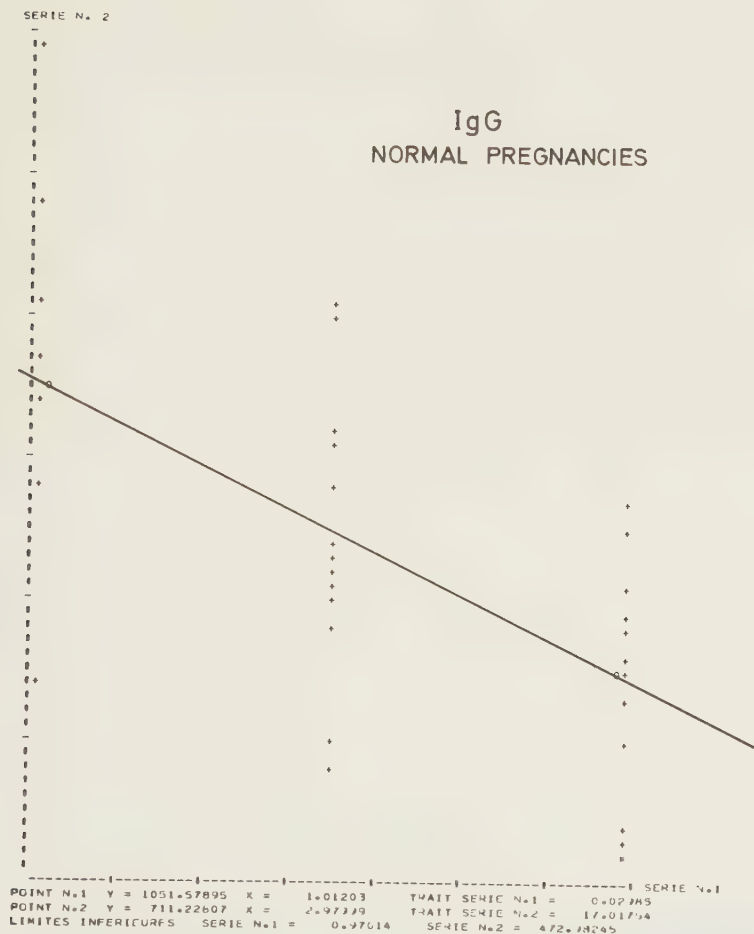


Figure No 14

COURBE DE REGRESSION DES IMMUNOGLOBULINES G AU COURS DES
GROSSESSES MENACEES

$$F = 25,7460$$

$$F_{0,05} = 3,26$$

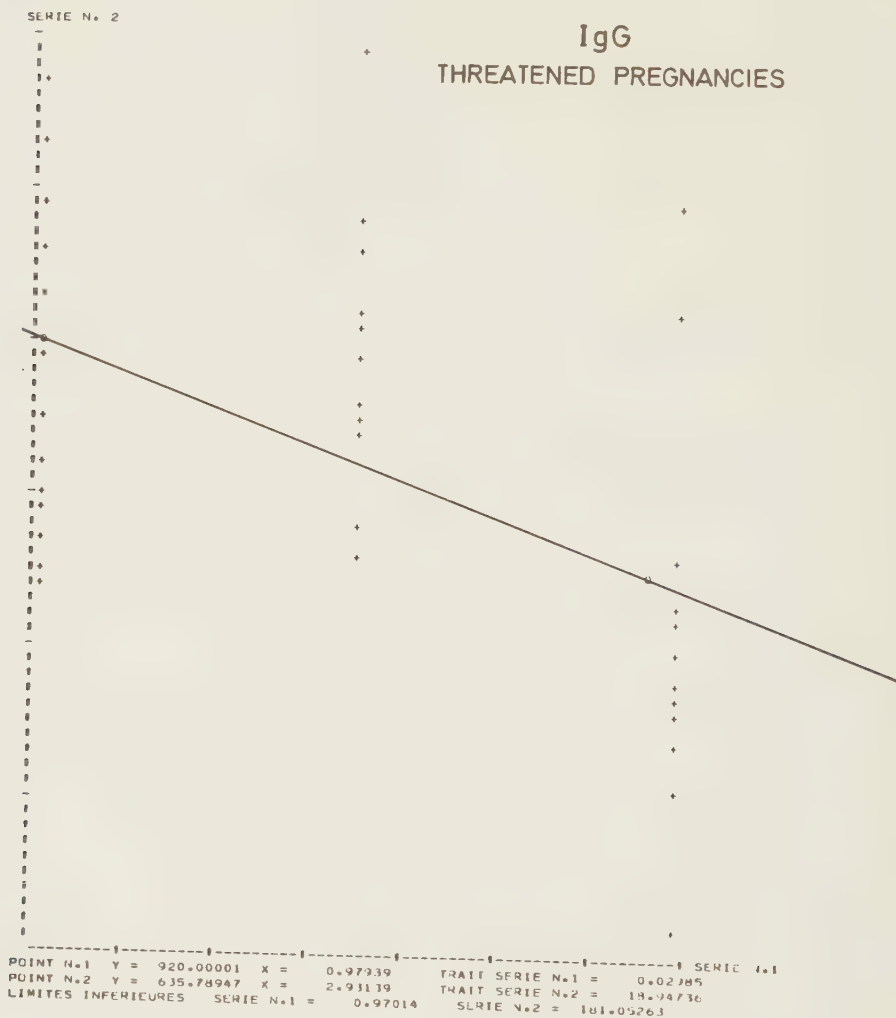
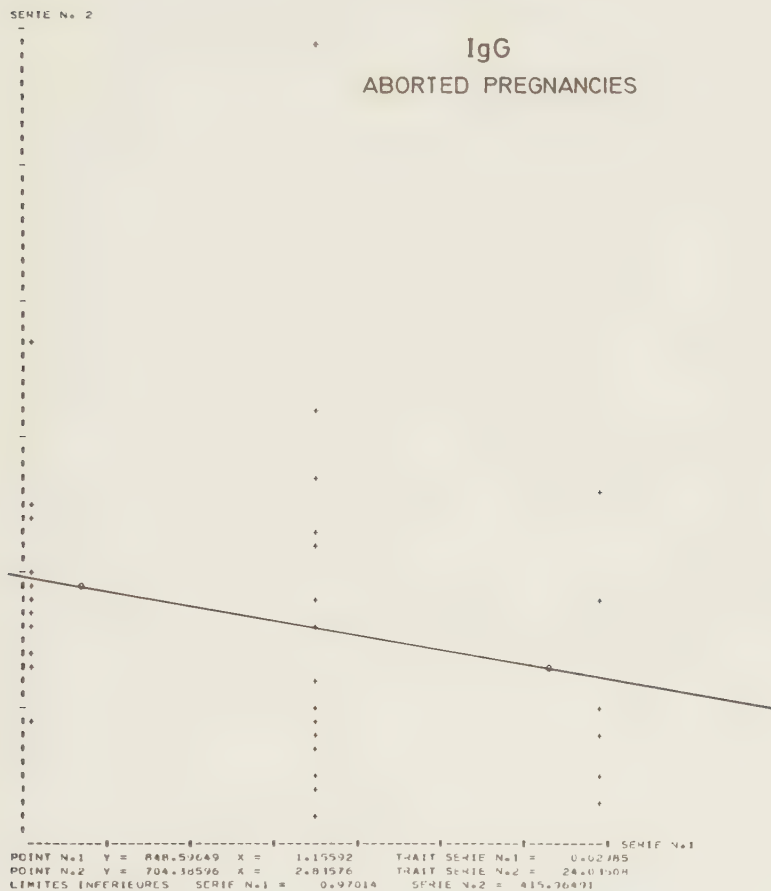


Figure No 15

COURBE DE REGRESSION DES IMMUNOGLOBULINES G AU COURS DES
GROSSESSES AVORTEES

$$F = 2,4106$$

$$F_{0,05} = 3,32$$



De plus, nous avons étudié quelques cas particuliers chez lesquels 4 à 7 dosages ont été pratiqués ; les courbes de régression chez ces patientes semblent significatives, mais le nombre de prélèvements est trop faible pour en tirer des conclusions absolues.

IgA

Comme le montre le tableau ci-dessous, les valeurs relevées lors des dosages d'IgA montrent une grande dispersion, de sorte que les résultats ne sont pas significatifs.

Les valeurs individuelles varient beaucoup d'un mois à l'autre.

Voir Figure No 16.

Les valeurs moyennes, déviations standards et test F sont les suivants :

Tableau No 8

Valeurs des IgA et résultats statistiques

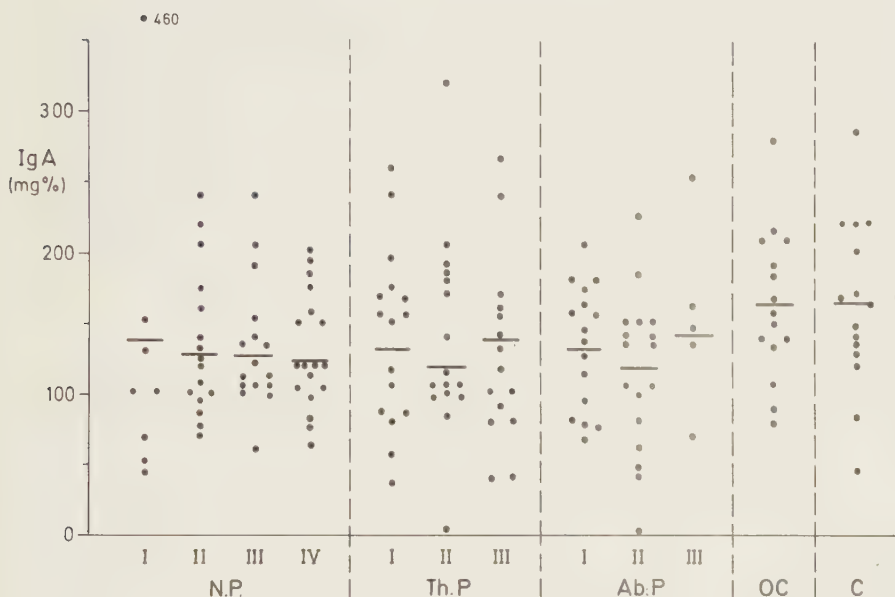
	<u>M</u>	<u>± 2 DS</u>	<u>F 0,05</u>	<u>F</u>	<u>Diff.</u>
GN I	143	390-104	4,18 4,05 4,06	0,537 0,232 0,151	- - -
GN II	121	214,8-27			
GN III	127	210,8-43			
GN IV	122	217,8-26			
MA I	137	264-10	4,17 4,18	0,120 0,016	- -
MA II	130	242-18			
MA III	127	256-2			
FC I	126	206-46	4,16 4,32	0,039 0,234	- -
FC II	130	267-6			
FC III	113	287-60			
CO	164,9	273-56	-		
T	162,9	284-42			
GN I + GN II + GN III / CO			3,98	4,646	+
GN I + GN II + GN III / T			3,98	3,995	-

L'analyse statistique des résultats ne montre pas de différence significative entre les divers groupes testés.

Figure No 16

RESULTATS DES DOSAGES D'IMMUNOGLOBULINES A AU COURS DES GROSSESSES NORMALES OU PATHOLOGIQUES

N. P. = grossesses normales (et accouchements)
 ThP = grossesses menacées
 AbP = grossesses avortées
 OC = contraception orale mixte
 C = témoins



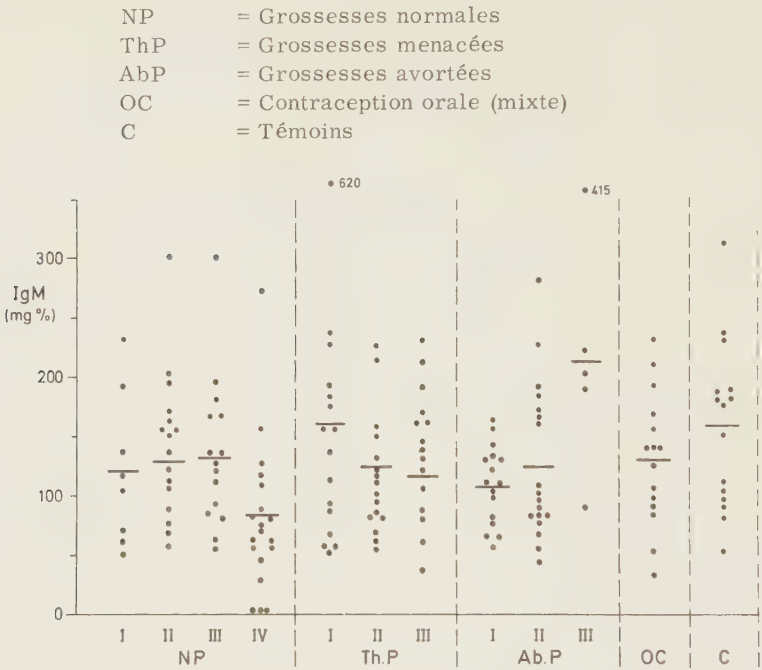
IgM

Les valeurs des immunoglobulines M sont aussi dispersées que celles des IgA précédemment décrites. On note cependant au moment de l'accouchement normal une chute des IgM avec des valeurs enregistrées très basses, voire nulles : des 19 prélèvements testés, 5 seulement dépassent 100 mg % et dans 2 cas, les IgM sont absentes (l'une de ces patientes présentait une grossesse gémellaire et a accouché prématurément à la 34ème semaine).

Voir figure No 17.

Figure No 17

RESULTATS DES DOSAGES D'IMMUNOGLOBULINES M AU COURS DES
GROSSESSES NORMALES OU PATHOLOGIQUES



Les résultats statistiques sont énumérés dans le tableau suivant :

Tableau No 9

Valeurs des IgM et résultats statistiques

	M	± 2DS	F 0,05	F	Diff.
GN I	119,3	237-2	4,18 4,05 4,05	0,963 0,631 6,320	- - +
GN II	140,4	250-31			
GN III	127,6	239-16			
GN IV	83,2	213-47			
MA I	160	433-111	4,17 4,18	1,762 1,106	- - -
MA II	113	203-22			
MA III	131,8	242-22			
FC I	113	196-30	4,16 4,32 4,20	0,890 4,499 1,422	- ± - -
FC II	131,4	263-0			
FC III	213,7	451-0 (-27)			
CO	131,4	242-20			
T	160,5	313-7,5			
GN I + GN II + GN III / GN IV :			3,98	10,031	+

La seule différence statistiquement significative est représentée par la chute des IgM lors de l'accouchement.

Dosages des Immunoglobulines E

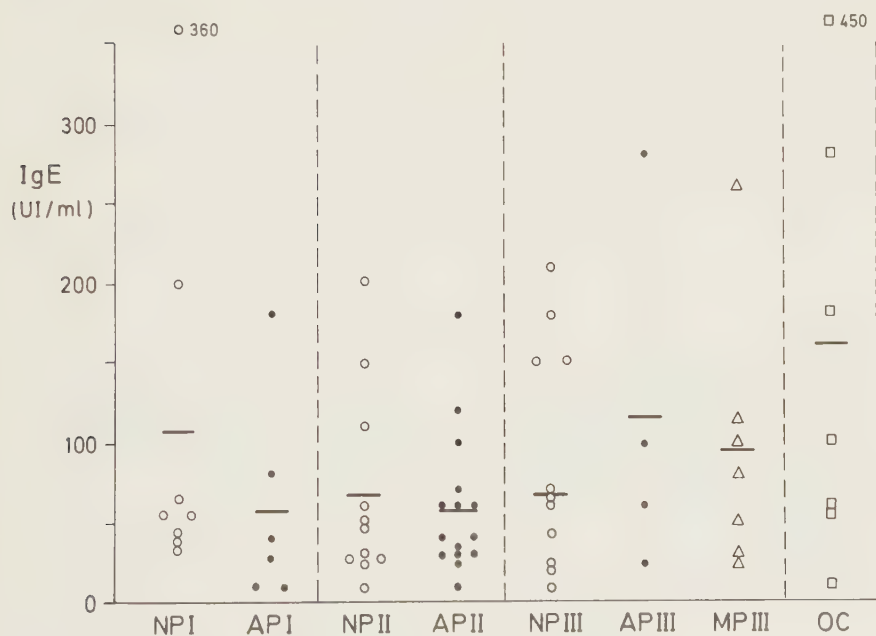
Nous avons limité les dosages de cette immunoglobuline aux grossesses normales suivies et aux patientes ayant fait des fausses-couches ; dans un but comparatif, nous avons également testé quelques "menaces" et quelques-unes des patientes utilisant des contraceptifs oraux.

Voir la figure no 18.

Figure No 18

RESULTATS DES DOSAGES D'IMMUNOGLOBULINES E AU COURS DES GROSSESSES NORMALES ET PATHOLOGIQUES

○	=	NP	= Grossesses normales
●	=	AP	= Grossesses avortées
△	=	MP	= Grossesses menacées
□	=	OC	= Contraception orale (mixte)



La plupart des cas ont des concentrations comprises dans les normes de moins de 200 ui/ml. Quelques cas cependant dépassent ces limites, ce sont :

- une patiente avec une grossesse normale, ayant présenté des taux de 360 ui/ml à la 14ème semaine, qui se normalisent par la suite avec 200 ui/ml à 20 semaines et 180 ui/ml à 31 semaines.
- une patiente ayant accouché d'un prématuré non viable (520 gr. à la naissance) : 280 ui/ml.
- une autre patiente souffrant de contractions prématurées à la 26ème semaine : 260 ui/ml.
- deux patientes utilisant des contraceptifs oraux mixtes : ni l'une ni l'autre ne présente d'allergie connue.

Mme Eg. M	450 ui/ml
Mme Mu. D.	280 ui/ml

L'analyse statistique ne montre aucune différence significative entre les classes étudiées.

B) Résultats des dosages d'HPL

Ces dosages n'ont été pratiqués que chez les cas hospitalisés avec des signes de menace d'avortement.

Les résultats sont les suivants :

A) Menaces d'avortement

Au premier trimestre, certains cas ont une concentration d'HPL insuffisante, en-dessous des limites de sensibilité de la méthode :

< LS	= 4 cas
40-70 %	= 4 cas
> 70 %	= 8 cas

au total : 16 cas testés

Au second trimestre, tous les cas ont des concentrations supérieures à 70 % de la norme (16 patientes).

Au troisième trimestre, tous les cas ont des concentrations supérieures à 80 % de la norme (15 patientes).

B) Mort foetale in utero (ou périnatale)

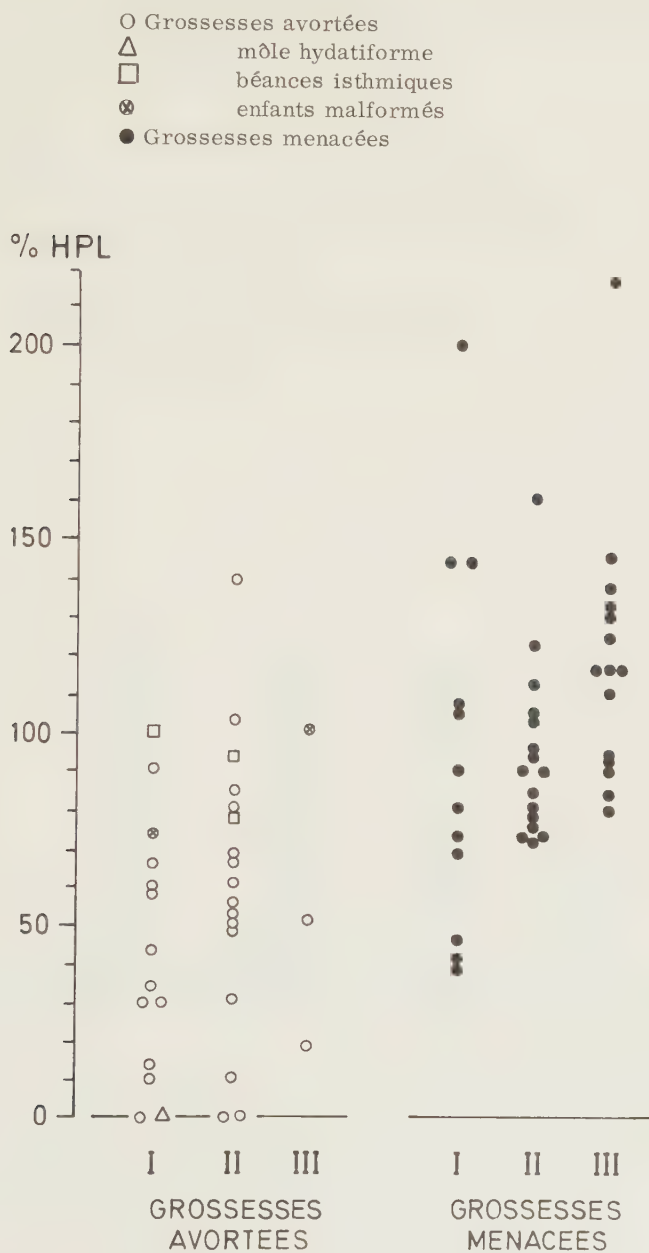
<u>Premier trimestre</u> :	< 40 %	= 7 cas
	40-70 %	= 5 cas
	> 70 %	= 2 cas

au total : 14 cas testés, c'est-à-dire :

Mme An. N. qui accouchera d'une fillette polymalformée, 15 semaines après ce prélèvement, Mme Du. M., qui, atteinte de toxoplasmose, évacuera un enfant macéré (missed abortion) 4 semaines après ce prélèvement.

Figure No 19

RESULTATS DES DOSAGES D'HORMONE LACTOGENE PLACENTAIRE



Au deuxième trimestre, les valeurs suivantes sont relevées :

40 %	= 4 cas
40-70 %	= cas (dont Mme Du. M.)
70 %	= 6 cas qui sont les suivants :

- Ga. M. accouchera 6 semaines après d'un bébé polymalformé.
- Go. N. évacuera un immature normal sur béance isthmique.
- Le. Ch., Me. J., St. V. et Ud. D. mettront au monde des enfants bien conformés mais immatures ou prématurés, et non viables.

Au troisième trimestre, quatre patientes furent testées :

- Ci. F. accouchera d'un prématuré avec des signes d'infection : HPL 18 % (mort-né).
- Le. A. accouchera d'un nouveau-né polymalformé, non viable : HPL 100 % (hydramnios).
- Cr. C. accouchera d'un prématuré à la 26ème semaine :
HPL : indosable.
- Ca. C. accouchera d'un nouveau-né polymalformé : HPL 51 %.

La figure no 19 représente les résultats de ces dosages.

Cultures des lymphocytes

- A. Pools
- B. Cas individuels
- C. Absorptions

- A. Nous avons testé dans des cultures de lymphocytes des pools composés de l'ensemble des cas de chaque catégorie, à savoir :

les grossesses normales I - II - IIIème trimestres
 les accouchements normaux
 les grossesses menacées I - II - IIIème trimestres
 les grossesses "avortées" I - II - IIIème trimestres
 les patientes utilisant des contraceptifs mixtes
 les contrôles

Les résultats sont résumés dans le tableau No 10, ils sont mesurés en pourcentage de la réponse "standard" à la PHA, d'un sérum AB témoin, considéré comme 100 %, et rassemblés par trimestre de grossesse.

Les grossesses normales, exprimées dans les colonnes de gauche, montrent à tous les stades une inhibition de la réponse lymphocytaire à la PHA, d'autant plus marquée que la grossesse est plus avancée (27 %, 26 %, 19 % respectivement) ; les fausses-couches représentées dans les colonnes du milieu, ne montrent aucune inhibition (117 %, 106 % et 100 %) ; aux deux premiers trimestres, la réponse lors de grossesses menacées est comparable à celle des avortements, alors qu'au 3ème trimestre, cette réponse se rapproche de celle des grossesses normales.

Le sérum prélevé lors de l'accouchement montre une activité moyenne de 40 % du sérum AB.

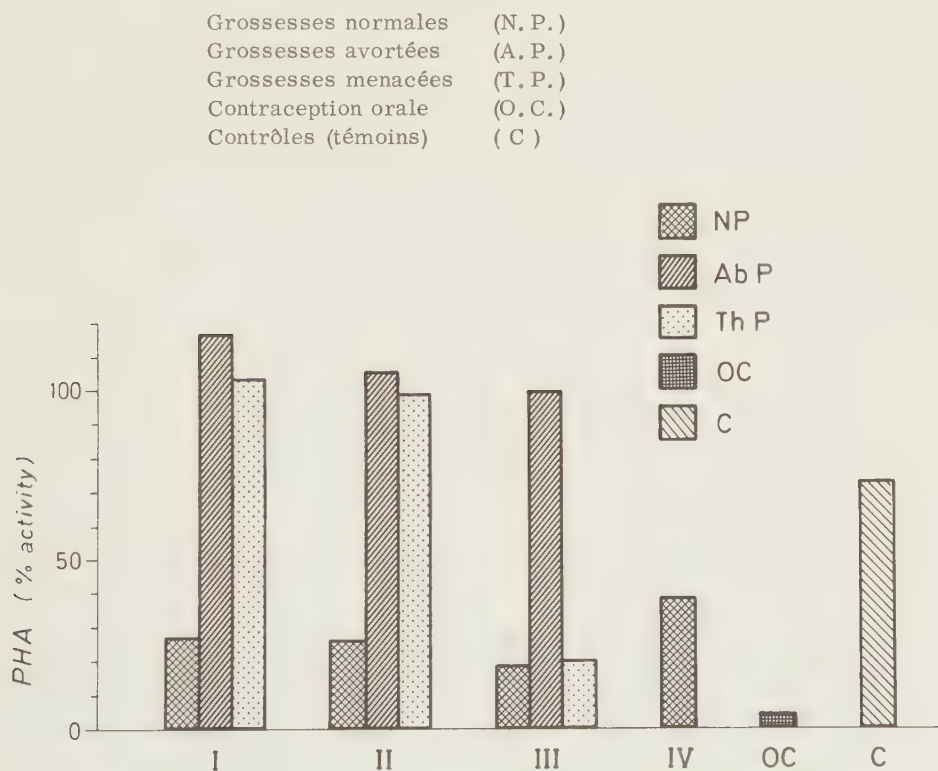
Le pool des contraceptions orales se révèle extrêmement inhibiteur (4 % de réponse à la PHA). Enfin, l'ensemble des contrôles a une activité de 73 % environ du sérum standard.

Ces valeurs sont reportées dans la figure no 20.

Figure No 20

RESULTATS DES STIMULATIONS LYMPHOCYTAIRES A LA P.H.A.

EN PRESENCE DE POOLS DE GROSSESSES



Si nous réunissons les résultats des stimulations lymphocytaires en présence des différents pools, nous pouvons en tirer le tableau suivant :

Tableau No 10

Résultats des cultures de lymphocytes et immunoabsorptions

<u>Catégorie</u>	<u>Facteur inhibiteur</u>	<u>Activité</u>
GN I	+	27 %
GN II	+	26 %
GN III	+	19 %
MA I	-	104 %
MA II	-	99 %
MA III	+	20 %
FC I	-	117 %
FC II	-	106 %
FC III	-	100 %
CO mixte	++	4 %
CO gestagénique (2 cas)	+-	resp. 10 % et 65 %
T	-	73 %
AB	-	100 %

B. L'analyse des cas individuels fut alors pratiquée pour permettre une meilleure évaluation de ces résultats.

Les valeurs relevées sont représentées sur la figure No. 21 en coups par minute ; nous avons utilisé une échelle logarithmique pour exprimer les c.p.m.

Les 3 sérums standard AB ont une réponse aux environs de 100.000 cpm.

Les grossesses normales présentent une activité moyenne de 10 à 100 fois inférieure aux contrôles AB (réponses entre 700 et 10.000 cpm) ; curieusement, les valeurs les plus élevées sont atteintes au troisième trimestre, alors que le pool "GN III" était plus inhibiteur que ceux des premiers trimestres "GN I" et "GN II".

Lors de l'accouchement (Del = délivrance), 8 des 10 cas testés présentent une activité sub-normale, comparable à celle des contrôles (intervalle de 25,192 à 120,462 cpm).

Les grossesses menacées produisent le plus souvent une faible inhibition aux deux premiers trimestres ; 5 cas sur 20 font exception : en tout, 2 prélèvements chez une grossesse gémellaire et 2 prélèvements chez des gestantes souffrant de troubles mécaniques (béance isthmique) ; le dernier sérum inhibiteur appartient à une patiente ayant présenté des métrorrhagies gravidiques (menace).

Les autres patientes testées présentaient soit des contractions prématurées, soit des métrorrhagies. Au 3ème trimestre de ces grossesses, les réponses à la PHA sont très variables et ne permettent pas d'en tirer des conclusions. Lors des avortements, les sera présentent une activité de base comparable à celle que l'on constate en dehors de la grossesse (35.000 cpm). Deux cas font exception pour une raison que nous ne pouvons définir.

La contraception orale utilisant des produits mixtes (oestrogène + gestagène) engendre une importante inhibition de la réponse lymphocytaire à la PHA : les résultats sont tous compris entre 500 et 5.200 cpm.

En revanche, des deux patientes utilisant des contraceptifs purement gestagéniques, l'une a une réponse de 9.000 cpm et l'autre de 60.000 cpm.

Parmi les témoins testés, les réponses s'étalent entre 28.000 et 79.000 cpm. Une patiente, toutefois, présente une activité de 750 cpm ; elle avait cessé la prise de contraceptifs moins d'un mois avant l'examen sanguin ; deux mois plus tard, du sérum est à nouveau prélevé chez cette patiente et la réponse tend à se "normaliser" : 9.500 cpm.

La figure No 21 illustre ces résultats (p. 42)

L'analyse des résultats montre une différence statistiquement significative dans toutes les catégories testées.

Le tableau suivant résume ces données.

Tableau No 11

Stimulations à la PHA : Analyse statistique des résultats individuels

	<u>M</u>	<u>± 2DS</u>	<u>Comparaison avec GN I+II+III</u>		
GN I	1070	1618-522			
GN II	951	1350-553			
GN III	4643	11578-2291			
			F 0,05	F	Diff.
GN IV	45138	117356-27081	4,15	83,7	+
MA I	85619	114228-57010			
MA II	89066	116135-61997	4,08	1020	+
MA III	36960	126725-52806			
FC I	86979	122016-51941			
FC II	82514	125524-39503	4,06	389,7	+
FC III	88767	107034-70500			
CO	1873	5162-1415	4,13	0,272	-
T	67604	99601-35608	4,13	436	+

Action de certaines protéines sur les cultures de lymphocytes

Certaines protéines ont été ajoutées à des cultures de lymphocytes en présence de PHA ; il s'agit de protéines materno-foetales, l'alpha-foeto-protéine et la pregnancy-zone-protein et les hormones suivantes : l'hormone lactogène placentaire, la progestérone et l'oestriol.

Toutes ces substances produisent une inhibition de la stimulation lymphocytaire à la PHA et les résultats sont les suivants, exprimés en % de l'activité du sérum AB :

Tableau No 12

Effet de différentes protéines sériques sur les lymphocytes stimulés à la PHA

Sérum AB= 100 %	HPL = 38,7 %
PZP = 2,2 %	P = 2 %
AFP = 18 %	E3 = 0,4 %

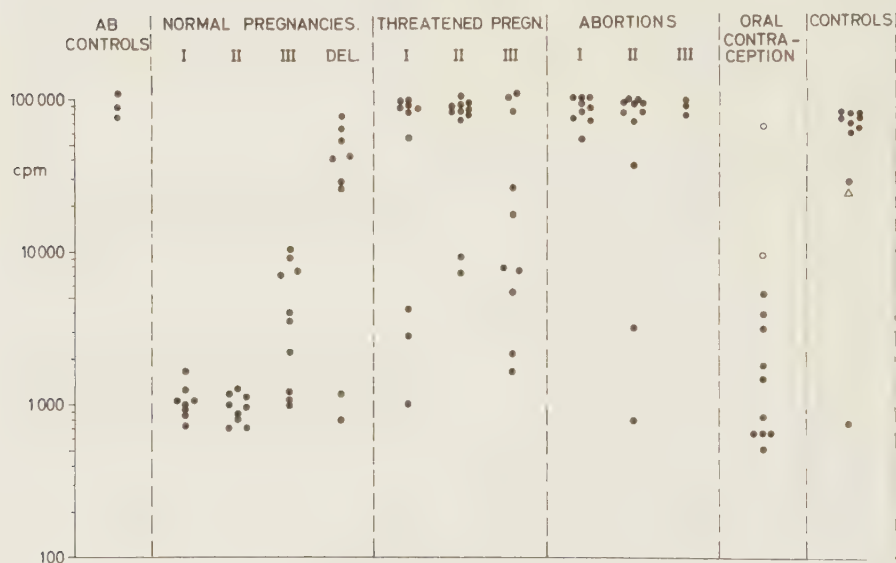
Figure No 21

RESULTATS DES CULTURES DE LYMPHOCYTES EN PRESENCE DE PHA

Résultats individuels.

Cas particuliers :

a) contraception orale gestagénique O

b) contrôle après interruption de la contraception hormonale Δ 

C. Immunoabsorptions

Nous avons pratiqué des immunoabsorptions du pool des grossesses normales au troisième trimestre, en utilisant différents antisera ; ce pool s'était révélé le plus inhibiteur des trois pools de grossesses normales aux trois trimestres. Nous voulions observer si l'adjonction d'une anti-protéine bloquerait la protéine responsable de l'inhibition, levant ainsi cette inhibition.

Si nous incubons un sérum contenant une protéine active avec l'anti-protéine spécifique, il se forme des complexes antigène-anticorps que l'on peut éliminer par centrifugation. C'est dans ce but que nous avons utilisé le pool le plus inhibiteur (activité de base 7,18 %), et avons pratiqué les immunoabsorptions spécifiques.

En ajoutant à ce pool un sérum anti-lymphocytes-B ou un sérum anti-lymphocytes-T, nous n'avons pas observé de modification significative de la réponse à la phytohémagglutinine : respectivement 3,3 et 6,8 % d'activité.

L'incubation avec du sérum anti-IgG donne une réponse similaire : 8,25 %.

L'adjonction d'anti-séras spécifiques anti-hormones gravidiques a abouti aux résultats suivants :

HCG	0,87 %
Oestriol	6,3 %
Progestérone	0,58 %

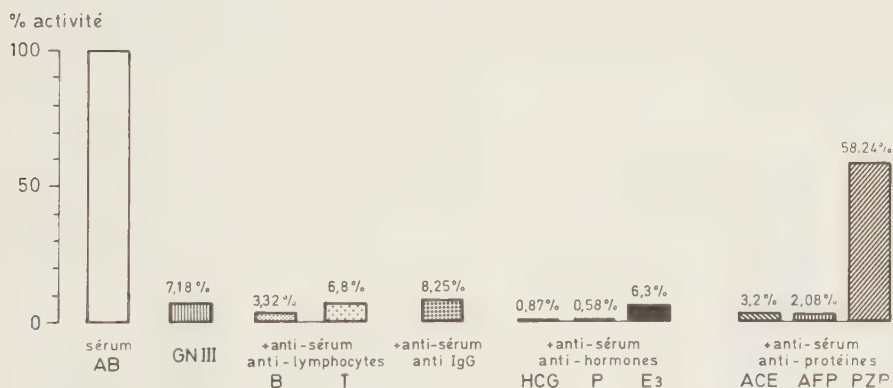
En présence d'anti-sérum anti-CEA ou -AFP, l'inhibition n'est pratiquement pas modifiée et est évaluée à 3,2 % et 2,0 % respectivement de l'activité témoin (sérum AB).

En revanche, si le sérum gravidique est incubé avec un anti-sérum anti-PZP, il se produit un blocage de l'inhibition et on enregistre une activité de 58,24 %.

La figure suivante représente les résultats obtenus. (No 22).

Figure No 22

RESULTATS DES IMMUNOADSORPTIONS DE SERUM GRAVIDIQUE ACTIF
PAR DIFFERENTS ANTISERA SPECIFIQUES :
MESURE DE L'ACTIVITE LYMPHOCYTAIRE EN PRESENCE DE P.H.A.



Recherche du facteur inhibiteur des macrophages

Le tableau suivant illustre les résultats de la production de MIF, facteur inhibiteur des macrophages :

Tableau No 13

Inhibition de la migration des macrophages

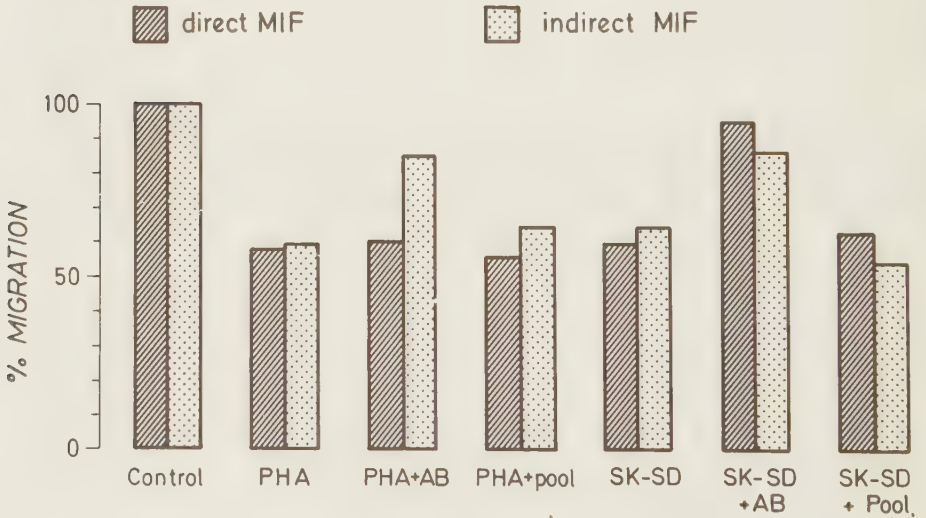
(cf. Figure ci-dessous)

	<u>MIF Direct</u>	<u>MIF Indirect</u>
Contrôle	100 %	100 %
PHA	58 %	59 %
PHA + sérum AB	60 %	86 %
PHA + pool GN III	56 %	65 %
Varidase	60 %	65 %
Varidase + sérum AB	95 %	86 %
Varidase + pool GN III	63 %	54 %

La production de MIF est légèrement supérieure en présence du pool GN III par rapport au sérum AB. Toutefois, la différence n'est statistiquement pas significative.

Figure No 23

MESURES DE LA PRODUCTION DU M.I.F., FACTEUR INHIBITEUR DES MACROPHAGES



Formation des rosettes T

La formation des rosettes T a été déterminée dans des conditions normales (sans sérum) d'une part et avec l'adjonction de sérum AB ou de sérum du pool d'autre part.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau No 13

Résultats de la formation des rosettes T

<u>Normal</u>	<u>Sérum AB</u>	<u>Pool GN III</u>
% T	% T	% T
59,67 %	15,28 %	8,14 %
(54 - 66 %)	(6 - 22 %)	(2 - 15 %)

L'adjonction d'un sérum quelconque, qu'il provienne d'un sang AB ou d'un sang de femmes enceintes, provoque une inhibition de la formation des rosettes T.

La réponse lymphocytaire à la PHA est considérée comme un caractère spécifique des lymphocytes T ; eux seuls semblent être stimulés par ce mitogène. Une dépression de cette catégorie de cellules a été décrite au début de la grossesse ; elle s'accompagne d'une augmentation de la proportion de lymphocytes B ; le rapport normal lymphocytes T / lymphocytes B est ainsi inversé ; mais ces modifications ne s'observent qu'au premier trimestre, tandis que la réponse à la PHA est diminuée de façon constante pendant toute la gestation. (98).

DISCUSSION

Théoriquement, le fœtus et son prolongement placentaire devraient se comporter comme une allogreffe d'organe et devraient être rejetés en raison de la reconnaissance d'antigènes de membranes cellulaires (HL-A et ABO) incompatibles (102).

Quels sont les facteurs qui permettent d'expliquer le fait que le trophoblaste ne soit pas rejeté par la mère ? Il s'agit très probablement d'un problème multifactoriel et les hypothèses les plus souvent avancées sont les suivantes :

- 1) les antigènes d'origine paternelle sont masqués et non accessibles à l'appareil immunitaire maternel
- 2) la réponse immune de la mère se développe d'une manière telle qu'une tolérance plutôt qu'une situation de rejet se constitue
- 3) cette tolérance est le résultat d'une interaction complexe d'hormones placentaires, ovariennes ou surrénaliennes maternelles ou d'autres facteurs non hormonaux (10)

Il est certain toutefois que ce supposé état de tolérance est relativement spécifique pour les antigènes paternels, car la fonction immune globale de la mère, vis-à-vis d'antigènes du milieu environnant, ne semble guère être modifiée.

Il importe donc d'analyser brièvement les différents éléments qui participent à cet état de tolérance.

Le trophoblaste est considéré comme une sorte de filtre ou mieux une barrière immunologique. De nombreux travaux (14, 24, 46) ont montré que le trophoblaste était uniformément recouvert par des sialomucines, dont le rôle est de masquer l'antigénicité de ce tissu. En effet, des essais expérimentaux ont permis de démontrer l'antigénicité du trophoblaste après digestion des sialomucines par la neuraminidase avec pour conséquence une augmentation nette des avortements chez les souris, préalablement immunisées avec un tel matériel (73).

Par ailleurs, des facteurs solubles, telle la gonadotrophine chorionique (HCG), peuvent jouer un rôle d'appoint. Dans un travail récent, Adcock et coll. (1) ont pu montrer que cette hormone inhibe la réponse lymphocytaire, *in vitro*, à la phytohémagglutinine, à des doses physiologiques, effet réversible et non cytotoxique. Ils en concluent que l'HCG est probablement un antigène trophoblastique de surface, capable de bloquer la réactivité lymphocytaire maternelle.

Durant toute la grossesse, le taux sérique des corticostéroïdes augmente d'une manière régulière. L'activité immunosuppressive de ces derniers est bien documentée. Nelson et Hall (69) ont pu montrer une forte diminution d'activité

des ganglions lymphatiques maternels durant la grossesse et particulièrement une absence de centres germinatifs qu'ils attribuent à l'effet des corticostéroïdes. Il est possible, en effet, que l'effet des hormones surrénaliennes modifie la répartition des sous-populations lymphocytaires.

Nous avons pu montrer, à la suite d'autres auteurs, (4, 13, 51, 52, 64, 97, 99), une diminution nette et progressive des IgG, alors que les IgA, les IgM et les IgE demeurent dans des limites parfaitement normales. On peut donc exclure un phénomène d'hémodilution, connu pendant la grossesse, de même que le passage permanent des IgG de la mère au fœtus. En effet, la quantité d'IgG maternelle présente chez le fœtus, est loin de présenter une compensation à la baisse du taux sérique maternel.

Actuellement, l'explication la plus satisfaisante à cette diminution des IgG sériques, consiste à rendre les corticostéroïdes responsables de ce phénomène. En effet, comme l'ont montré Nelson et Hall (70), les plasmocytes porteurs d'IgG sont nettement diminués dans les sillons médullaires des ganglions lymphatiques. Toutefois, un effet sélectif des corticostéroïdes sur les plasmocytes producteurs d'IgG est difficile à comprendre. En effet, non seulement les IgA, IgM et IgE sont relativement inchangées durant la grossesse, mais, selon Gusdon et Prichard (36), le taux sérique des IgD est significativement élevé durant la grossesse par rapport à un groupe de femmes d'âge comparable, non enceintes.

D'autre part, selon Mitchell et collaborateurs (67), la formation d'anticorps spécifiques anti-E-coli, de type IgG, est parfaitement normale chez les femmes enceintes. Cette information semble s'opposer à la notion de défaut de synthèse des IgG durant la grossesse.

Une autre explication à ce phénomène pourrait être fournie par les observations de Faulk et coll. (28) et Jeannet et coll. (41-42). Ces auteurs notent, en effet, une fixation élective des Ig et particulièrement des IgG sur la membrane basale trophoblastique et les cellules endothéliales des vaisseaux placentaires. Compte-tenu de l'énorme surface globale des villosités placentaires, il se pourrait qu'une part notable des IgG synthétisées soit occupée à ce niveau, sans pour autant qu'une diminution de synthèse doive être envisagée. Des éluats de ces Ig placentaires semblent d'ailleurs présenter des propriétés particulières. Selon Faulk et coll. (28), les Ig éluées inhibent la réponse lymphocytaire de donneurs allogéniques à la PHA et la tuberculine, ainsi que la culture mixte lymphocytaire. Cette inhibition ne semble pas être due à une activité HL-A ou à la présence de complexes immuns. Ces auteurs suggèrent que ces IgG éluées fonctionnent comme anticorps bloquants maternels, dirigés contre des éléments antigéniques de la structure trophoblastique.

Plusieurs publications rapportent la présence de facteurs sériques chez la femme enceinte, capables d'inhiber le phénomène de la reconnaissance de l'antigène. C'est ainsi que Jones et coll. (47), Kasakura (49) et Revillard et coll. (82) ont mis en évidence un facteur sérique, présent surtout au cours du 3ème trimestre de la grossesse, lequel déprime la culture mixte lymphocytaire en présence de cellules provenant d'un donneur allogénique. D'autres auteurs ont démontré une dépression de la réactivité lymphocytaire à la phytohémagglutinine, (57, 88, 95), une activité normale étant retrouvée dans les 10 jours qui suivent l'accouchement.

Nos résultats analysant l'activité du sérum de gestantes sur la réactivité lymphocytaire à la PHA, confirment ces observations. Ce facteur inhibiteur est présent dès le 1er trimestre et semble augmenter d'importance avec le développement de la grossesse. Il est retrouvé d'une manière très régulière chez les femmes prenant des anticonceptionnels, surtout à base d'oestrogènes. En revanche, dans la majorité des menaces d'avortement ainsi que lors des avortements, ce facteur inhibiteur fait défaut. Toutefois, son absence ne permet pas de déterminer le pronostic concernant l'évolution de la grossesse, puisque les "menaces simples" présentent une réponse comparable aux "morts fœtales in utero", du moins aux deux premiers trimestres.

Ces résultats confirmés dans une récente publication de Rocklin et coll., 1976, (86), ne permettent toutefois pas d'identifier la nature de la substance inhibitrice. Cependant, l'apparition de cette dernière à la suite de la prise de contraceptifs, suggère un rôle important des hormones ovariennes et surtout des oestrogènes, dans la genèse du facteur inhibiteur.

Dans une tentative très préliminaire, visant à identifier la nature de ce facteur, des absorptions de sera actifs provenant du 3ème trimestre de la grossesse, ont été faites au moyen d'une série d'antisera spécifiques. Le seul anti-sérum capable d'absorber, quoique incomplètement, l'activité inhibitrice, a été un sérum dirigé contre une protéine associée à la grossesse ou "Pregnancy Zone Protein" (PZP). Il s'agit d'une alpha-2-globuline purifiée par Schoultz et coll. (89), 1973, et Straube et coll. (96), 1974. Selon ces auteurs, cette globuline est présente dans la presque totalité des sangs des gestantes à terme, et est le plus souvent indosable dans des grossesses pathologiques (7,103).

Cf. Figure No 24.

Sa concentration sérique est également augmentée chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux et chez les hommes traités par des oestrogènes pour carcinome de la prostate.

Selon Damber et coll. (25), cette substance inhibe la stimulation lymphocytaire à la PHA et selon Munroe et coll. (68), elle jouerait essentiellement le rôle de protéine porteuse des oestrogènes.

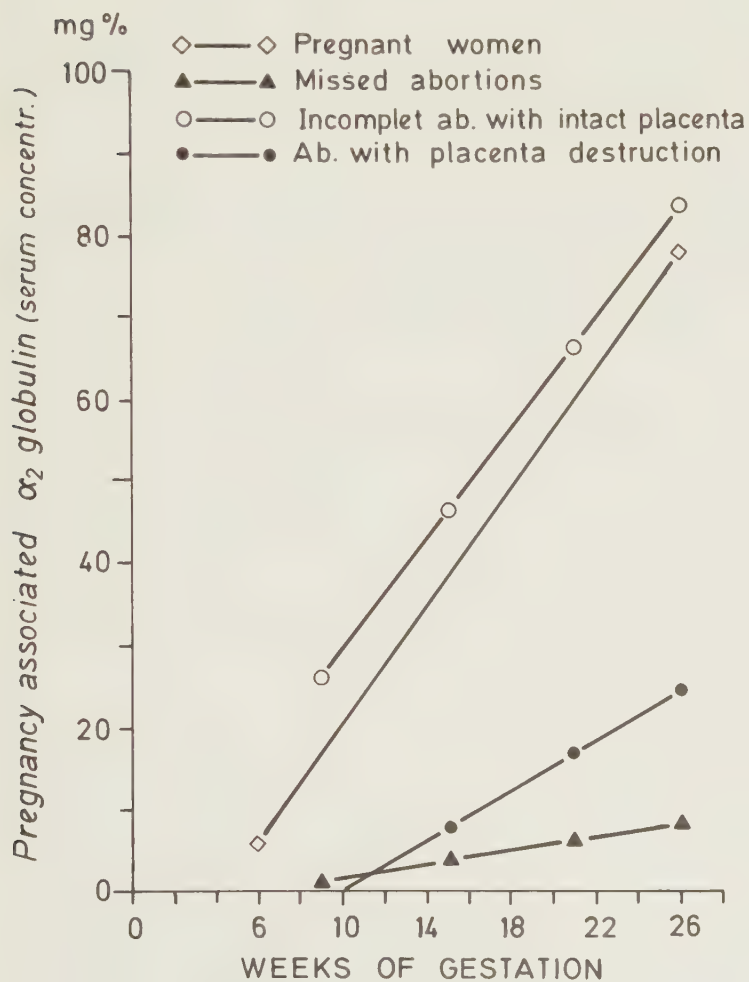
Il est intéressant de noter que l'élimination complète des IgG sériques au moyen d'un anti-sérum monospécifique anti-IgG humaines, ne modifie en rien l'effet du facteur inhibiteur. Il se pourrait donc que les IgG fixées aux structures trophoblastiques présentent des propriétés d'anticorps spécifiques, qu'on ne retrouve pas dans les IgG circulantes.

Dans le but d'analyser certaines fonctions lymphocytaires, nous avons étudié la formation d'une lymphokine, le facteur inhibiteur de la mobilisation des macrophages MIF. ceci en présence de phytohémagglutinine ou de Streptokinase-Streptodornase. Nous avons noté que la production du MIF par les lymphocytes de femmes enceintes, était parfaitement normale par rapport à un groupe de femmes témoins des mêmes classes d'âge. Ce résultat, confirmé par Rocklin et coll., 1976, apporte un élément de plus à la notion de pleine capacité immune de la femme enceinte. En revanche, Rocklin démontre l'absence de production de ce facteur chez les femmes en menace d'avortement. Cette observation est curieuse et suggère une interrelation négative entre la capacité de production de MIF et la présence dans le sérum de la PZP (86).

Figure No 24

CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE LA "PREGNANCY ZONE PROTEIN"
AU COURS DE GROSSESSES NORMALES OU PATHOLOGIQUES

(D'après Than et al., 1974)



GN. Than et al. 1974

Enfin, afin d'analyser l'effet du facteur inhibiteur sur les récepteurs de membranes lymphocytaires, la formation de rosettes T a été étudiée en présence de sérum AB et de sérum riche en facteur inhibiteur. Dans les deux cas, une inhibition de l'ordre de 20-30 % a été notée. Toutefois, la différence entre les 2 types de sérum n'est statistiquement pas significative. Selon Gupta et coll. (34), le liquide amniotique inhibe la formation de rosettes T, inhibition qu'il attribue à la présence d'alpha-foeto-protéine, résultat confirmé par les observations de Caldwell et coll. (18). Il est probable que dans le sérum des femmes enceintes, la concentration en alpha-foeto-protéine soit trop faible pour entraîner une inhibition notable.

L'absence d'inhibition des rosettes T par le facteur sérique (19), suggère que les sites de fixation des érythrocytes de mouton sur la membrane lymphocytaire T, diffèrent des sites spécifiques pour les mitogènes (PHA) ou certains antigènes étudiés (PPD, Streptokinase-Streptodonase).

En conclusion, les résultats de ce travail s'inscrivent dans l'ensemble des éléments multifactoriels qui aboutissent à l'admission de la greffe foeto-placentaire par l'appareil immunologique maternel.

On peut distinguer 2 ordres de phénomènes, ceci plus pour une raison de clarté que motivée par une dichotomie vraie.

D'une part, les facteurs strictement immunologiques.

D'autre part, les nombreuses substances qui interfèrent au niveau cellulaire avec la réponse immune.

Parmi les facteurs immunologiques, plusieurs hypothèses ont été proposées. Il est certain que la mère est exposée à de faibles doses d'antigènes foetaux (trophoblastiques). Cette faible exposition antigénique peut entraîner éventuellement une faible réponse humorale mais pas de véritable immunité de transplantation. Enfin, la présence, démontrée, d'une réponse humorale, peut susciter soit une tolérance immunologique cellulaire, soit un phénomène de facilitation.

Il existe peu d'arguments expérimentaux en faveur d'une véritable tolérance au niveau de l'immunité cellulaire.

En revanche, une situation de facilitation immunologique a été considérée, en relation avec l'allogreffe placentaire, par la présence d'anticorps bloquants fixés sur les sites antigéniques du trophoblaste (48). Ceci a été considéré comme un mécanisme protecteur des cellules trophoblastiques, vis-à-vis d'une possible destruction par les lymphocytes sensibilisés. Cette sensibilisation, toutefois, semble étonnamment discrète. C'est ici, en effet, qu'interviennent les régulations hormonales et les différents facteurs solubles présents dans le sang maternel. Les corticostéroïdes surrénaliens modifient les populations lymphocytaires et probablement la capacité d'élaborer une réponse immune cellulaire normale. Les oestrogènes véhiculés, entre autres par la PZP, inhibent la réactivité des récepteurs lymphocytaires. Il est remarquable, d'ailleurs, que malgré la fréquence élevée d'anticorps anti-HL-A chez les multipares, bien que cytotoxiques in vitro, ceux-ci n'entraînent, dans la presque totalité des cas, aucune conséquence pour le fœtus (3). Il existe donc bien un "coating" des cellules immunocompétentes, par des facteurs qui bloquent spécifiquement les sites de re-

connaissance de l'antigène. A cet égard, les expériences de Taylor et Hancock, (101), sont significatives. Ces auteurs démontrent, en effet, que l'effet cytotoxique in vitro des lymphocytes maternels sur des cellules du trophoblaste, est bloqué par du sérum de femmes enceintes, alors que les sera d'autres provenances n'ont aucun effet protecteur. Il est certain que la PZP intervient à ce titre ; toutefois, il est très probable que plusieurs facteurs d'origine foetale y participent, tels l'hormone lactogène placentaire (HPL), sécrétée par les trophoblastes, qui semble avoir également une activité immunosuppressive in vitro (23), l'HCG dont nous avons déjà parlé, certaines glycoprotéines amniotiques analysées par Lin et coll. (59) qui semblent interférer également avec la réponse lymphocytaire in vitro à la PHA et enfin, l'alpha-foeto-protéine sécrétée également par les tissus trophoblastiques, dont l'interférence avec la réponse immune a été plusieurs fois démontrée.

Le plus remarquable est que la plupart de ces substances, sinon toutes, sont des antigènes foetaux ou placentaires, qui semblent agir comme facteurs bloquants de la réponse immune et ceci, entre autres, indépendamment de la production d'anticorps spécifiques. Il est probable que la plupart de ces substances présentent des structures complémentaires à celles des membranes des cellules immuno-compétentes expliquant les phénomènes d'interférence. La rapide disparition de ces substances dès la naissance apporte un élément de plus à la remarquable finalité, constamment présente, dans les phénomènes qui induisent la tolérance de la greffe foetale.

Actuellement, la plupart des facteurs intervenant dans ce processus sont identifiés sinon connus. Il est certain, toutefois, que l'aboutissement d'une grossesse à terme est le résultat de subtiles interrelations entre ces différents éléments, et dont la compréhension implique encore une grande quantité de recherches.

RESUME

Dans le présent travail, des sera provenant de femmes enceintes, aux différents trimestres de la grossesse, des menaces d'avortement, d'avortements et de femmes utilisant des anticonceptionnels, ont été analysés pour la teneur en immunoglobulines et la présence de facteurs inhibant la réponse lymphocytaire, *in vitro*, à la phytohémagglutinine.

Les résultats obtenus montrent une diminution très marquée du taux sérique des IgG dans les grossesses normales, alors que les valeurs sont peu modifiées dans les menaces d'avortement, sauf au troisième trimestre.

Les IgA, IgM et IgE sont dans des limites normales par rapport à un groupe témoin de sexe et âge correspondants.

Dans les grossesses normales, on observe la présence d'un facteur qui inhibe la prolifération des lymphocytes en présence de PHA. Ce facteur est également présent chez la femme utilisant des anticonceptionnels. En revanche, il manque ou est présent en faible quantité dans le sérum des patientes présentant une menace d'avortement ou une fausse-couche imminente.

La production du facteur inhibiteur de la mobilisation des macrophages (MIF) n'est pas modifiée par la présence de sérum riche en facteur inhibiteur. De même la formation des rosettes T est modérément inhibée en présence du facteur inhibiteur. Toutefois, cette inhibition est du même ordre de grandeur que celle obtenue avec un sérum AB normal.

En utilisant la technique d'absorption des sera de femmes enceintes au moyen d'une série d'antisera, il a été possible de démontrer que le facteur le plus important, responsable de l'inhibition de la réponse à la PHA, est la PZP. Il s'agit d'une alpha-2-globuline dont la concentration sérique croît progressivement au cours de la grossesse, et vraisemblablement sécrétée par les tissus trophoblastiques.

La PZP fait partie de ce groupe de substances d'origine foetale, qui interfèrent avec la réponse immune maternelle et participent au phénomène de la tolérance foeto-maternelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adcock E.W., Teasdale F., August C.F., Cox S., Meschia G., Bataglia F.C., Naugleton M.A., : Human chorionic gonadotropin. Its possible role in maternal lymphocyte suppression. *Science* 181 : 845, 1973.
2. Afonso J.F., De Alvarez R.R. : New electrophoretic protein zone in pregnancy. *Am. J. Obst. and Gynec.* 89 : 204, 1964.
3. Ahrous S. : Leucocyte antibodies : occurrence in primigravidae. *Tissue antigens* 1 : 178, 1971.
4. Bardawil W.A., Mitchell G.W.Jr., McKeogh R.P., Marchant D.J. : Behaviour of skin homografts in human pregnancy. I. Habitual abortion. *Am. J. Obst. and Gynec.* 84/3 : 1283, 1962.
5. Barnes E.W., McCuish A.C., Loudon N.B., Jordan J., Irvine W.J. : Phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation and circulating autoantibodies in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1 : 898, 1974.
6. Bazaral M., Orgel H.A., Hamburger R.N. : IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis. *J. Immunol.* 107/8 : 794, 1970.
7. Beckman G., Beckman L., Magnusson S., Bo von Schoultz : PZP and abortion. *Acta Obst. Gynec. Scand.* 53 : 177, 1974.
8. Beckman G., Stigbrand T., Bo von Schoultz : PZP and the fetal welfare. *Acta Obst. Gynec. Scand.* 53 : 59, 1974.
9. Beckman L., Bo von Schoultz., Stigbrand T. : Induction of the PZP by oral contraceptive. *Acta Obst. Gynec. Scand.* 50 : 369, 1971.
10. Beer A.E., Billingham R.E. : Immunology of mammalian reproduction. *Advances Immunol.* 31, 1971.
11. Billington W.D. : Influence of immunologic dissimilarity of mother and foetus on size of placenta in mouse. *Nature* 202 : 317, 1964.
12. Billingham R.E. : The transplantation biology of mammalian gestation. *Am. J. Obst. Gynec.* 11 : 464, 1971.
13. Benster B., Wood E.J. : Immunoglobulin levels in normal pregnancy and pregnancy complicated by HTA. *J. Obst. Gynec. Br. Cwlth.* 77 : 518, 1970.
14. Bradbury J., Billington W.O., Kirby D.R.S., Williams E.A. : Surface mucin on human trophoblast. *Am. J. Obst. Gynec.* 104 : 416, 1969.

15. Brock D.J.H., Sutcliffe R.G. : AFP in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida, *Lancet* 1 : 197, 1972.
16. Brown J.B., Evans J.H., Beischer N.A., Cambell D.G., Fortune D.W. : Hormone levels in threatened abortion, *J. Obst. Gynec. Br Cwlth* 77 : 690, 1970.
17. Buckley C.E.III., Dorsey F.C. : The effect of aging on human serum immunoglobulins concentrations, *J. Immunol.* 105/4 : 964, 1970.
18. Caldwell J.L., Severson Chs. D., Thompson J.S. : Human AFP : embryonic alpha-1-globulin with in vitro immunosuppressive activity. *Fed. Proceedings* 32 : 979, 1973.
19. Campion P.D., Currey H.L.F. : Cell-mediated immunity in pregnancy, *Lancet* 2 : 890, 1972.
20. Cassidy J.T., Nordby G.L., Dodge H.J. : Biologic variation of human serum immunoglobulin concentrations : sex-age specific effects. *J. Chronic disease* 27 : 507. 1974.
21. Cocola F., Genazzani A.R., Neri P. : New radioimmunoassay technique using the second antibody to solid phase applied to assays of human chorionic somatomammotropin. *J. Nucl. Biol. Med.* 17, 14 (1973).
22. Cohen H., Graham H., Lan H.L. : Alpha-1-foetoprotein in pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 115/7 : 881, 1973.
23. Contractor S.F., Davies H. : Effect of human HCS (HPL) and HCG on PHA-induced lymphocyte transformation. *Nature New Biol.* 243 : 284, 1973.
24. Currie G.A., Bagshawe K.D. : The masking of antigen on trophoblast and cancer cells. *Lancet* 1 : 708, 1967.
25. Damber M.G., von Schoultz B., Stigbrand T., Tarnvik A. : Inhibition of the mixed lymphocyte reaction by the pregnancy zone protein. *FEBS Letters* 58/1 : 29, 1975.
26. Evans H.E., Glass L. : Perinatal immunology. In : *Perinatal Medicine* (Ed. Harper and Row) 348, 1976.
27. Evans H.E., Glass L. : Hormones. In : *Perinatal Medicine* (Ed. Harper and Row) 34, 1976.
28. Faulk W.P., Jeannet M., Creighton W.D., Carbonara. Immunological studies of the human placenta. Characterization of immunoglobulins on trophoblastic basement membranes (TBM). *J. Clin. Invest.* 54/5 : 1011, 1974.
29. Finn R., Hill C.A.S.T., Govan A.G., Ralfs I.G., Gurney F.J., Denye V. : Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *Br. Med. J.* 3 : 150, 1972.
30. Gatti R.A., Yunis E.J., Good R.A. : Characterization of a serum inhibitor of mixed lymphocyte culture reactions. *Clin. Exp. Immunol.* 13 : 427, 1973.

31. Girard J. P., Cuevas M. : Diagnosis of drug hypersensitivity. *Ann. Clin. Res.* 8 : 74, 1976.
32. Gold Ph. : Circulating antibodies against CEA of the human digestive system. *Cancer* 20 : 1663, 1967.
33. Gupta S. : E-rosettes test. *Lancet* 2 : 954, 1974.
34. Gupta S , Siegal F. P. : In vitro inhibition of E-rosettes by human amniotic fluid. *New England J. Med.* 303, 1975.
35. Gusdon J. P. Jr. : Fetal and maternal immunoglobulin levels during pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 103/7 : 895, 1969.
36. Gusdon J. P. Jr., Prichard D. : Immunoglobulin D in pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 112 : 867, 1972.
37. Hagen C., Frøland A. : Depressed lymphocyte response to phytohemagglutinin in women taking oral contraceptive. *Lancet* 2 : 1185, 1972.
38. Halbrecht I., Komlos L. : Lymphocyte transformation in mixed wife-husband leucocyte cultures in abortions and in hydatidiform moles. *Obst. and Gynec.* 31/2 : 173, 1968.
39. Hulka J. F., Mohr K., Liebermann A. W. : Effect of synthetic progestational agents on allograft rejection and circulating antibody production. *Endocrinology* 77 : 897, 1965.
40. Hytten F. E., Leitch I. : The physiology of human pregnancy. VI. Hormones. (Blackwell publ.) 179, 1971.
41. Jeannet M., Werner Ch., Ramirez E., Vassali P., Faulk W. P. : Anti-HLA, anti-human Ia-like and MLC blocking activity of human placental IgG. *Transpl. proceedings*, in press, 1977.
42. Jeannet M., Page Faulk W., Creighton W. D., Fournier K. : Blocking of mixed lymphocyte cultures by IgG eluted from placenta. *Proceedings of the 8th leucocyte culture conference lymphocyte recognition and effector mechanisms*, Academic press 243, 1974.
43. Jha P., Talwar G. P., Hingorani V. : Depression of blast transformation of peripheral leucocytes by plasma from pregnant women. *Am. J. Obst. Gynec.* 122, 965, 1975.
44. Johnson P. M., Trenchev. P., Page Faulk W. : Immunological studies of human placentae. *Clin. exp. immunol.*, 22, 133-138, 1975.
45. Josimovich J. B., John B., Venning E. H. : Hormonal physiology of the Placenta : polypeptide and steroidal hormones. *Gynecologic Endocrinology*, 7, 78, 1975.
46. Jones B. M., and Kemp R. B. : Self isolation of the fetal trophoblast. *Nature* 229, 829, 1969.
47. Jones E., Curzon P. and Gaugas J. M. : Suppressive activity of pregnancy plasma on the mixed lymphocyte reaction. *J. Obst. Gynec Brit. Cwlth.* 80, 603, 1973.

48. Kaliss M. and Dagg M.A. : Immune response engendered in mice by multiparity. *Transpl.* 2, 416, 1964.
49. Kasakura S. : A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of MLC. *Immunol.* 107/5 : 1296, 1971.
50. Kaye M.D., Jones W.R. : Effect of human chorionic gonadotropin on in vitro lymphocyte transformation. *Am. J. Obst. Gynec.* 109/7, 1029, 1971.
51. Knobloch V., Jonja V., Uhlarova K. : IgD im Serum von Schwangeren Frauen. *Zbl. Gynäk.* 96, 1193, 1974.
52. Knobloch V., Jonja V., Sternova H. : IgE im Serum von Schwangeren Frauen. *Zbl. Gynäk.* 96, 1190, 1974.
53. Knox G.E., Depression of blast transformation of peripheral leukocytes by phytohemagglutinin in pregnant women. *Am. J. Obst. Gynec.* 124, 667, 1976.
54. Krohn P.L. : The effect of steroid hormones on the survival of skin homografts in the rabbit. *J. Endocrin.* 11, 78, 1954.
55. Lajos L., Görcs J., Szekély J., Csába I., Domány S. : The immunologic and endocrinologic basis of successful transplantation of human trophoblast. *Am. J. Obst. Gynec.* 89/5, 595, 1964.
56. Ledoux F., Genest J., Nowaczynski W., Kuchal O., Lebel M. : Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. *CMA Journal.* 112, 943, 1975.
57. Leikin S. : Depressed maternal response to PHA in pregnancy. *Lancet*, 2, 43, 1972.
58. Lewis Jr., Wrang J., Nagel B., Oppenheim J.J., Perry S. : Lymphocyte transformation in mixed lymphocyte cultures with normal pregnancy or tumors of placental origin. *Am. J. Obst. Gynec.*, 96/2, 287, 1966.
59. Lin. T.M., Halbert S.P., Kieffer D., Spellacy W.N., Gall S. : Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am. J. Obst. Gynec.* 118, 223, 1974.
60. Lindholm J., Schultz-Möller N. : Plasma and urinary cortisol in Pregnancy and during Estrogen-Gestagen treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 31, 119, 1973.
61. Lloyd Ch.W. : Textbook of endocrinology : Chap. VII. Ovaries. The Endocrinology of pregnancy. Parturition p. 458, 1963.
62. Loriaux D.L., Ruder H.J., Knab D.R., Lipsett M.B. : Estrone sulfate, Estrone, Estradiol and Estriol plasma levels in human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Métab.* 35, 887, 1972.
63. Mc Gillivray J., Tovey J.E. : Study of the serum protein changes in pregnancy and toxemia using paper strip electrophoresis. *J. Obst. Gynec. British Empire*, 64, 361, 1957.

64. Maroulis G.B., Buckley R.H., Jounger J.B. : Serum Immunoglobulins concentrations during normal pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 109/7, 971, 1971.
65. Medawar P.B. : Some immunological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 320, 1953.
66. Mendenhall H.W. : Serum protein concentrations in pregnancy. II Analysis of maternal-cord serum pairs. *Am. J. Obst. Gynec.* 106/5, 718, 1970.
67. Mitchell G.V. and Sbarra A.J. : The phagocyte activity of leucocytes in pregnancy and its relationship to urinary tract infection. *Am. J. Obst. Gynec.* 96, 687, 1966.
68. Munroe J.S., Jung T.T., Miller M., Gourzis J.T. : Elevation of alpha-2-Globulins : the possible mechanism of progesteroids on immunosuppression. *Fed. Proceedings* 32, 979, 1973.
69. Nelson J.H., Hall E.J. : Studies on the thymolymphatic system in humans. I. Morphologic changes in lymph nodes in pregnancy at term. *Am. J. Obst. Gynec.* 90, 482, 1964.
70. Nelson J.H., Hall J.E. : Studies on the thymolymphatic system in humans. II. Morphologic changes in lymph nodes in early pregnancy and during the puerperium. *Am. J. Obst. Gynec.* 93, 1133, 1965.
71. Nelson J.H., Lu T., Hall J.E., Krown S., Nelson J.M., Wright Fox C. : The effect of trophoblast on immune state of women. *Am. J. Obst. Gynec.* 117/5, 689, 1973.
72. Nevin N.C., Nesbitt S., Thompson W. : Myelocoele and AFP in amniotic fluid. *Lancet* 2, 1383, 1973.
73. Nista A., Sezzi M.L., and Belli L. : Pregnancy rejection induced by neuraminidase treated placental cells. *Oncology*, 28, 402, 1973.
74. Paaby P. : Changes in serum proteins during pregnancy. *J. Obst. Gynec. British Empire*, 47, 43, 1960.
75. Parmely M.J. and Al. : L'alpha-foeto-proteine. *Inserm* 1974. Inhibition of rat lymphocyte culture by serum fraction rich in alpha-feto-protein. 467, 1974.
76. Parmely M.J., Hsu H.F. : Rat AFP : Inhibitory activity on lymphocyte culture. *Fed. proceedings* 32, 979, 1973.
77. Petrucco O.M., Seamark R.F., Holmes K., Forbes I.J., Symons R.G. : Changes in lymphocyte fonction during pregnancy. *British J. Obst. Gynec.*, 83, 245, 1976.
78. Pincus Gregory, Rock J., Garcia CR., Ricewray E. et al. : Fertility control control with oral medication. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 75(6) : 1333-46, 1958.
79. Pokoly Th.B. : The role of cortisol in human parturition. *Am. J. Obst. Gynec.* 117, 549, 1973.

80. Purtilo D.T., Hallgren H.M., Junis E.J. : Depressed maternal lymphocyte response to PHA in human pregnancy. *Lancet* 1, 769, 1972.
81. Purves L.R., Geddes E.W. : A more sensitive test for AFP. *Lancet* 1, 47, 1972.
82. Revillard J.P., Robert M., Betnel H., Latour M., Bonneau M., Brochier J. and Traeger J. : Inhibition of the mixed lymphocyte reaction by antibodies. *Transpl. Proc.* 4, 173, 1972.
83. Riggio R.R., Parillo Jr., Bull F.G. and coll. : Inhibition of lymphocyte transformation by a placental glycoprotein. *Transp.* 12/5, 400, 1971.
84. Rocklin R.E., Meyer O.L., David J.R. : An in vitro assay for cellular hypersensitivity in man. *J. Immunol.* 104/1, 95, 1970.
85. Rocklin R.E., Renold H.E., David J.R. : Characterization of human MIF from antigen stimulated lymphocytes. *Cell. Immunol.* 5, 436, 1972.
86. Rocklin R.E., Kitzmiller J.L., Carpenter Ch.B., Garovay M.R., David J.R. : Maternal-foetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortion. *New England J. Med.* 295/22, 1209, 1976.
87. Ruoslathi E., Seppälä. : Alpha-fetoprotein in normal human serum. *Nature* 235, 161, 1972.
88. St Hill C.A., Finn R., Denye W. : Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum factor. *Br. Med. J.* 3, 513, 1973.
89. Von Schoultz B. : Purification of "Pregnancy Zone Protein". *Acta Obst. Gynec. Scand* 52, 51, 1973.
90. Von Schoultz B. : A quantitative study of the "Pregnancy Zone Protein" in the sera of pregnant and puerperal women. *Am. J. Obst. Gynec* 119 792, 1974.
91. Seppälä M. Ruoslathi E. : Alpha-feto-protein in normal and pregnancy sera. *Lancet* 1, 375, 1972.
92. Seppälä M., Ruoslahti E. : Alpha-feto-protein in abortion. *Br. Med. J.* 4, 764, 1972.
93. Siiteri P.K. : Conférence de l'Endocrine Society de San Francisco. dans : Progesterone in large amounts has immuno-suppressive effect. *Medical News JAMA* 236, 905, 1976.
94. Simmons R.L., Price A.L., Ozerkis A.J. : The immunologic problem of pregnancy. V. The effect of estrogen and progesterone on allograft survival. *Am. J. Obst. Gynec.* 100/7, 908, 1968.
95. Smith J.K., Caspary E.A., Field E.J. : Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 113, 602, 1972.
96. Straube W., Hofmann R., Klausch B., Küchen G., Brock J. : Immuno-chemische Untersuchungen zum Problem des "Pregnancy Zone". IX. Isolierung des Proteins des "Pregnancy Zone" durch Immuno-absorption. *Arch. Gynäk.* 217, 415, 1974.

97. Studd J.W.W. : Immunoglobulins in normal pregnancy, pre-eclampsia and pregnancy complicated by nephrotic syndrom. *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.* , 78, 786, 1971.
98. Strelkauskas A.J.T., Wilson B.S., Dray S., Dodson M. : Inversion of levels of human (T and B cells) in early pregnancy. *Nature* 258, 331, 1975.
99. Sulovic V., Poljakovic L. : Immunoglobulins in normal and high risk pregnancy. *Acta Eur. Fertil.* 4, 89, 1973.
100. Talwar G. P. : Reply to Dr Knox. *Am. J. Obst. Gynec.* 124/6, 668, 1976.
101. Taylor P.V., Hancock K.W. : Antigenicity of trophoblast and some possible antigens masking effects during pregnancy. *Immunol.* 28, 1973, 1975.
102. Terasaki P.I., Mickey M.R., Yamazaki J.N., Vredovoe
Maternal foetal incompatibility. Incidence of HL-A antibodies and possible association with congenital anomalies. *Transpl.* 9/6, 538, 1970.
103. Walker J.S., Freeman C.B., Harris R. : Lymphocyte reactivity in pregnancy. *Br. Med. J.* 3, 469, 1972.
104. Than G.N., Csaba I.F., Nagy P., Karg N.J., Szabo D.G. : Serum level of "Pregnancy associated alpha-2 globulin "in patients with spontaneous abortion. *Arch. Gynäk.* 218, 183, 1975.
105. Waltman R.S., Burde R.M., Berrios J. : Prevention of corneal homograft rejection by estrogens. *Transpl.* 11/2, 194, 1970.
106. Watkins S.M. : Lymphocyte response to phytohemagglutinin in pregnancy. *J. Obst. Gynec. Brit. Calwth.*, 79, 990, 1972.
107. Wyle F.A., Kent J.R. : Immunosuppression by sex steroid hormones. *Clin. Exp. Immunol.* 27, 407, 1977.
108. Ylikorkala O. : Maternal serum HPL levels in normal and complicated pregnancy as an index of placental function. *Acta Obst. Gynec. Scand. Suppl.* 26, 7, 1973.

